

の発現低下による黄色ブドウ球菌の繁殖，さらには病変部における末梢神経の無髄C線維の表皮への分布などに伴う痒み刺激の閾値の低下などがある。こうしたアトピー性皮膚炎の病態には，皮膚の生理機能的異常や免疫反応異常とアレルゲンや微生物を含む様々な環境因子が複雑に関与している。

2. フィラグリンと天然保湿因子

フィラグリンは，表皮細胞で産生されたプロフィラグリンが角化の過程で切断されて生ずる分子で，ケラチンとともに角化細胞内を満たし，さらに角質層の中で分解されて，ピロリドンカルボン酸，ウロカニン酸，アラニンなどを含む吸湿性アミノ酸となり，その誘導体とともに特定の塩類や糖類とともに天然保湿因子を形成する。フィラグリンをコードする遺伝子 FLG に異常があるとプロフィラグリンが欠損したり著明に減少し，天然保湿因子の形成不全が生じて皮膚のバリア機能低下を来す⁵⁾⁶⁾。FLG 遺伝子の異常は欧米人と日本人などアジア人では異なることが日本の研究者らによって明らかにされてきたが，いずれもアトピー性皮膚炎の患者には有意に高率であることが示されている⁷⁾。天然保湿因子は角質層の保湿を担うとともに，皮膚の pH 傾斜の維持や抗菌作用，角質層の重要な酵素反応の制御に重要な役割を果たしており，フィラグリンの異常は，アトピー性皮膚炎の発症に密接な関係があると思われる。

3. 樹状細胞と TARC

表皮にある樹状細胞のランゲルハンス細胞や真皮の樹状細胞は抗原提示能を持つが，定常状態では免疫寛容の誘導に関与していると考えられている⁸⁾。しかし，アトピー性皮膚炎患者の表皮にある角化細胞は，TSLP を分泌して血中の樹状細胞を抗原提示細胞に変換し，IL-4，IL-5，IL-13 のような Th2 サイトカインを分泌する CD4 陽性 T 細胞を惹起する。TSLP は，表皮のランゲルハンス細胞の

T 細胞刺激能をアレルギー性 T 細胞を誘導する方向へと変化させ，TARC/CCL17 の産生が促される⁹⁾¹⁰⁾。

TARC は Th2 細胞に特異的に発現する CCR4 のリガンドであるケモカインで，血管内皮細胞，角化細胞，樹状細胞，リンパ球，線維芽細胞などから産生され，血清 TARC 濃度はアトピー性皮膚炎の重症度に相関して高くなることが知られている¹¹⁾。TARC は病変部へのリンパ球や好酸球の浸潤を誘導し皮膚のアレルギー炎症を形成する。

4. 皮膚の抗菌力の低下と黄色ブドウ球菌

表皮細胞や好中球が産生するディフェンシンやカセリシジン (LL-37) などの抗菌ペプチドの働きで，健常者の皮膚から黄色ブドウ球菌が検出されることは少ないが，アトピー性皮膚炎の患者の皮膚からは高率に検出される。アトピー性皮膚炎では，表皮の分化異常が起こり抗菌ペプチドの発現が低下している。さらに健常な皮膚では炎症時に誘導されるはずの抗菌ペプチドもうまく誘導されないため，黄色ブドウ球菌が排除されにくい。皮膚における抗菌力の低下は，伝染性膿痂疹やヘルペスウイルス感染 (カポジ水痘様発疹) などの皮膚感染も起こりやすくする。

黄色ブドウ球菌はプロテアーゼやヒアルロニダーゼをはじめとする各種酵素を放出し表皮細胞を直接障害するだけでなく，エンテロトキシン A や B (SEA, SEB) などのスーパー抗原を産生し多数の T 細胞を抗原非特異的に活性化する。もちろん，SEA や SEB は通常のアレルゲンとしても機能し，重症患者からはこれらのスーパー抗原に対する特異的 IgE 抗体が検出されることも稀ではない¹²⁾。

III. 診断

1. 診断基準

アトピー性皮膚炎の診断基準には日本皮膚

科学会¹³⁾、日本アレルギー学会「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2009」¹⁴⁾に記載された厚生省心身障害研究の診断基準、Hanifin&Rajka¹⁵⁾、簡易版 Hanifin&Rajka¹⁶⁾ UK working party¹⁷⁾、その邦訳版¹³⁾、などがある。ほぼ共通するのは、①痒みがある湿疹（または掻破痕）の存在、②好発部位の存在（顔、首、体幹、臀部の下、肘、膝、乳児では下腿外側など）、③慢性・反復性（乳児以外は半年以上）の経過、④アトピー（喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、あるいは高IgE血症）の既往または家族歴、などである。

そのうえで、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、おむつかぶれやカンジダ性間擦疹、汗疹、伝染性膿痂疹、虫さされ、枇糠疹、尋常性魚鱗癬など頻度の高い疾患について除外診断を行う必要があるが、多くは上記の特徴に気をつけて少し丁寧に経過を診ていれば鑑別は困難ではない。もちろんそれらがアトピー性皮膚炎に合併することもある。

2. 重症度分類

重症度の分類には日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎重症度分類¹⁹⁾、同簡便法²⁰⁾、厚生労働科学研究班¹⁴⁾、SCORAD²¹⁾、EASI²²⁾、などがよく知られている。日本皮膚科学会の

重症度分類は臨床研究に用いることが可能なように統計的信頼性と妥当性が検証されており¹⁹⁾、皮疹の評価を中心とした詳細な重症度の分類に優れている。厚生労働科学研究班による重症度のめやすは皮疹の程度と面積から4段階に分類するもので、忙しい日常診療で使用しやすい簡便なものになっている（表）。国際的にはSCORADやEASI scoreがよく用いられているが、前者は痒みの程度や睡眠障害に関する評価も含まれており、皮疹だけでなく、自覚症状も含めた重症度の評価が可能である。また、部位別の皮疹の重症度を細かく計算する必要がないため比較的簡便であり、臨床研究だけでなく日常診療でも利用しやすい。

3. 食物アレルギーが関与する乳児アトピー性皮膚炎の診断²³⁾

生後半年未満の乳児に多く、必ずしも即時型反応を示さないので診断が難しいが、特異的IgE抗体価が陽性というだけで診断してはならない。最初は、アトピー性皮膚炎の標準的な治療を行い、寛解維持期に到達できないような治療抵抗性のある症例では、この疾患を疑う。特異的IgE抗体価が陽性を示す食物やIgE抗体価が陰性でもプリックテストで陽性を示す（陽性の判定は15分後の即時

表 重症度のめやす¹⁴⁾

現在アトピー性皮膚炎の重症度評価にはいくつかの基準が提唱されているが、その判定には熟練を要求されるため、ここでは治療のためのめやすとして下記の重症度を定める。

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（付図2、3、4参照）

*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（付図5、6、7参照）

付図は Website を参照 http://www.jaanet.org/pdf/guideline_skin02.pdf

型だけでなく、非即時型も考慮する) 食物に関して除去試験を行う。月齢が高い患者の場合、複数の食物抗原に陽性を示すことが多くなり、除去試験や負荷試験が複雑になる。こうしたケースは専門の医師に依頼した方がよい。陽性抗原が2項目以下の場合、疑われる食物の試験除去を1~2週程度行い、症状が改善すれば食物除去を続行し、症状が不変であれば専門の医師に依頼をする。生後半年未満の症例ではまだ離乳食が始まっていないことも多く、その場合、除去を行う対象が授乳中の母親になる。治療後の皮疹のコントロールが良好なケースでは、数カ月後に母親の除去を解除できることが少なくないので、いたずらに母親の食物除去を長引かせないようにしたい。

文 献

- 1) 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* 103 : 125~138, 1999
- 2) Williams H, Stewart A, von Mutius E et al : Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol* 121 : 947~954, 2008
- 3) 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* 113 : 925~931, 2004
- 4) 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20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一分冊, p.173~177, 2009
- 5) Smith FJD, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al : Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 38 : 337~342, 2006
- 6) Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski et al : Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 38 : 441~446, 2006
- 7) Akiyama M : FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema : spectrum of mutations and population genetics. *Br J Dermatol* 162 : 472~477, 2010
- 8) 梶島健治 : 皮膚の樹状細胞サブセットと機能. *実験医学* 26 : 3250~3256, 2008
- 9) Dubrac S, Schumuth M, Ebner S : Atopic dermatitis : the role of langerhans cells in disease pathogenesis. *Immuno Cell Biol* 88 : 400~409, 2010
- 10) Novak N, Gros T, Bieber T et al : Human skin and oral mucosal dendritic cells as 'good guys' and 'bad guys' in allergic immune responses. *Clin Exp Immunol* 161 : 28~33, 2010
- 11) 中村晃一郎 : アトピー性皮膚炎の病勢血中マーカー. *医学のあゆみ* 228 : 41~46, 2009
- 12) Leung DY et al : Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 92 : 1374~1380, 1993
- 13) 古江増隆, 佐伯秀久, 古川福実他 : 日本皮膚科学会編「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」. *日皮会誌* 119(8) : 1515~1534, 2009
- 14) 片山一朗, 河野 陽監修 : アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2009, 協和企画, 2009
- 15) Hanifin JM, Rajka G : Diagnostic features of atopic eczema. *Acta Dermatol Venereol (Stockh.)* 92 : 44~47, 1980
- 16) Einfield LF, Hanifin JM, Luger TA et al : Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 49 : 1088~1095, 2003
- 17) Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, Hay RJ : The UK working party's Diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 131 : 406~416, 1994
- 18) Williams HC, Burney PG, Pembroke AC et al : Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. *Br J Dermatol* 135 : 12~17, 1996
- 19) 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* 111 : 2023~2033, 2001
- 20) 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* 108 : 1491~1496, 1998
- 21) European Task Force on Atopic Dermatitis : Severity scoring of atopic dermatitis : the SCORAD Index (consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis). *Dermatology* 186 : 23~31, 1993
- 22) Hanifin JM, Thurston M, Omoto M et al : The eczema area and severity index (EASI) : assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 10 : 11~18, 2001
- 23) 厚生労働科学研究班 (主任研究者海老澤元宏) : 食物アレルギーの診療の手引き2008, 2008

4. 免疫・アレルギー

アトピー性皮膚炎

atopic dermatitis

国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科
 おおや ゆきひろ ほりむかいけん た
 大矢幸弘 堀向健太

抗炎症外用薬の連日塗布で皮疹を消失させ、その後、保湿薬を使用して寛解を維持する。重症患者には proactive な方法が優れている。食物制限は正しい診断に基づいて行い、不要な制限をせずバランスのよい食事を指導する。

診断のポイント

国内外に複数の診断基準があるが、ほぼ共通するのは、痒みがある湿疹（または掻破痕）の存在、好発部位の存在（顔、首、体幹、殿部の下、肘、膝、乳児では下腿外側など）、慢性・反復性（乳児以外は半年以上）の経過などである。その上で、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、おむつかぶれ、汗疹、伝染性膿痂疹、虫刺されなどいくつかの除外診断を行う必要があるが、多くは数カ月経過をみれば鑑別は可能なものが多い。たまに、尋常性魚鱗癬を誤診しているケースがあるが、痒みや皮疹の分布が違うので、上記の特徴に気をつけていれば鑑別は困難ではない（ただし、合併することもある）。

重症度評価

臨床研究や専門家向けには SCORAD (scoring atopic dermatitis)¹⁾ や日本皮膚科学会によるアトピー性皮膚炎重症度分類²⁾などが向いているが、一般的な日常診療では、日本アレルギー学会による「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2009」の中での重症度のめやす³⁾が簡便で便利である。

その中では、①軽症：面積にかかわらず、軽度の皮疹のみみ

られる、②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、③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、④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、と定義される。なお、軽度の皮疹とは軽度の紅斑、乾燥、落屑主体の病変、強い炎症を伴う皮疹とは紅斑、丘疹、びらん、浸潤、苔癬化などを伴う病変とされている。これらの付図は日本アレルギー協会ホームページ (http://www.jaanet.org/guideline/04_atop/data/02_atopy2008_medical.pdf) を参照のこと。

ただし、これまでの経過や治療歴により治療への反応は異なるので、診察した時点で軽症だから弱い薬で済むだろうという思い込みは禁物である。

治療の実際

1. 増悪時・寛解導入期 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（日本ではタクロリムスのみ処方可能）を連日塗布し、皮疹を消失させる。

ステロイド外用薬の強さは表に示すように、もっとも強いI群から弱いV群までであるが、小児の場合は、II～IV群の強さの範囲でほとんどの患者の皮疹を消失させることができる。顔は吸収率が高く、IV群の外用薬で十分な効果が得られることが多い。ただし額は頬部よりも吸収率が低いので、IV群より強

表 ステロイド外用薬の薬効による分類

薬効	薬物一般名と濃度	商品名
I群 strongest	プロピオン酸クロベタゾール (0.05%)	デルモベート®
	酢酸ジフロラゾン (0.05%)	ジフラル®、ダイアコート®
II群 very strong	プロピオン酸デキサメタゾン (0.1%)	メサデルム®
	ジフルプレドナート (0.05%)	マイザー®
	吉草酸ジフルコルトロン (0.1%) フルオシノニド (0.05%)	ネリゾナ®、テクスメテン® トプシム®
III群 strong	吉草酸ベタメタゾン (0.12%)	リンデロン®-V、ベトネベート®
	プロピオン酸ベクロメタゾン (0.025%)	プロパデルム®
	吉草酸デキサメタゾン (0.12%)	ザルックス®、ボアラ®
	吉草酸酢酸プレドニゾロン (0.3%)	リドメックス®
IV群 medium	トリアムシノロンアセトニド (0.1%)	ケナコルト®-A、レダコート®
	ピバル酸フルメタゾン (0.02%)	ロコルテン
	酪酸ヒドロコルチゾン (0.1%)	ロコイド®
	酪酸クロベタゾン (0.05%)	キンダベート®
	プロピオン酸アルクロメタゾン (0.1%)	アルメタ®
V群 weak	プレドニゾロン (0.5%)	プレドニゾロン®

いランクを必要とするケースもある。体幹や四肢はⅢ群を基本とするが、乳児の軽度の皮疹ではⅣ群でも十分な効果が得られることがある。

小児用タクロリムスはステロイド外用薬のⅣ～Ⅲ群に相当する効果があるとされているが、重症患者の皮疹を消失させることは困難である。基本的には、吸収率の高い顔の皮疹や、好発部位である首や四肢屈曲部における軽～中等度の皮疹であればよく改善する。とくに顔面の眼周囲の皮疹に対しては、ステロイド外用薬のような緑内障の副作用がないので、長期使用が必要な患者には第一選択にすべきと思われる。ただし、2歳未満には使用できない。

1日あたりの塗布回数は2回を原則とするが、症状の程度や経過に合わせて増減する。Ⅳ群の酪酸ヒドロコルチゾン(0.1%)軟膏は1日1回の塗布よりも複数回の塗布のほうが効果が高いが、Ⅲ群以上のランクのステロイド外用薬では1回と複数回塗布の差は顕著ではないとされている。ただし、これは1日2回の外用塗布のうち1回は保湿薬を使用する場合のことで、1日1回の外用塗布と1日2回の外用塗布が同じという意味ではない。乳児の場合、口の周囲についた唾液や食物による接触性皮膚炎を合併することが多いが、Ⅳ群ステロイド軟膏で効果が不十分な場合、すぐにⅢ群にアップするのではなく、まずⅣ群の頻回塗布を試みる。ほとんどの症例は数日で皮疹が消失し、ステロイドの連日塗布が不要となる。

2. 寛解維持期 ステロイド外用薬

の連日塗布で皮疹が消失したら、保湿薬の連日塗布に切り替え、皮疹が出現したら再びステロイド外用薬を塗布する reactive な方法と、皮疹が消失した状態を長く維持することを目的として無疹部にもステロイド外用薬を間欠塗布する proactive な方法がある(図1)。自然寛解する率が高い乳幼児の軽症患者の場合は reactive な方

法でもよいと思われるが、重症患者や学童期以降も続いている患者では proactive な方法を指導したほうが、患者や家族の QOL は改善する。ただし、喘息の吸入ステロイド治療と同様、患者教育をしないと proactive な治療は続かないことが多い。吸入ステロイドと違って、ステロイド外用薬の連日塗布では皮膚の菲薄化が生じるので、保湿薬による間欠塗布が必要となる。ちなみに文献的には、Ⅲ群なら週3日、Ⅱ群は週2日以下であれば、ほとんどのケースで副作用を回避できる³⁾。筆者らはさらに安全を確保するため、それよりも少ない頻度での維持が可能となるよう患者指導を行っている。

いずれの方法でも、皮疹が消失したあとの無疹部に保湿薬を塗布することは必要である。ステロイド塗布後の無疹部には何も塗布せず、皮膚に乾燥が目立ち始めた段階で保湿薬を使用する患者が少なくないが、このようなやりかたでは寛解を長く維持できず⁴⁾、ステロイドから離脱することは困難である。

3. 外用薬の塗布量 ステロイドも保湿薬も期待どおりの効果を得るためには、Finlay らが提唱した

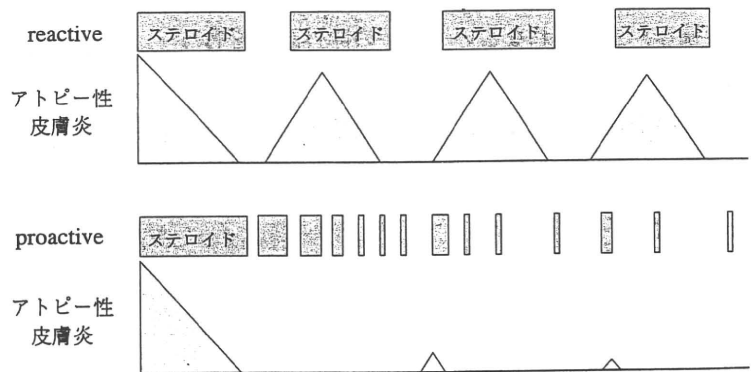


図1 reactive treatment と proactive treatment

	頭、頸部	腕、手	leg & foot	体幹(前部)	体幹(背部)含・股部
1	1	1½	1	1½	
1½	1½	2	2	3	
2	2	3	3	3½	
2½	2½	4	4	5	

図2 部位による軟膏使用量(小児)(文献5)より引用)

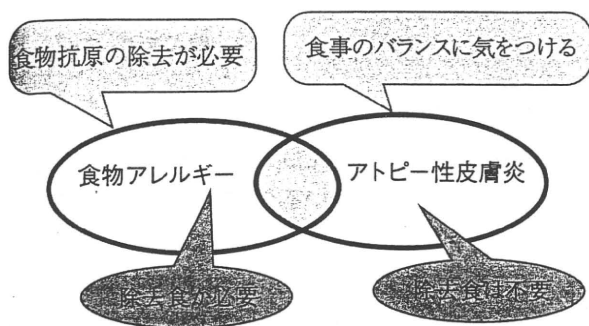


図3 食物アレルギーとアトピー性皮膚炎

FTU (finger-tip-unit) を参考にして塗布量を指導するとよい(図2)⁵⁾。保湿薬の25gチューブから指1節分出すと約0.5gとなり、手掌2枚分の塗布量となる。5mLの計量スプーン1杯が軟膏として約4gであり、塗布量が多いケースは、スプーン何杯分塗るといふ指示がわかりやすい。毎回計量するのが面倒で挫折しそうな患者の場合は、「絶対にすり込んではいけません。お肌に乗せるような感じで優しく均一に塗って下さい。塗り立ては光っていたり白くなるかもしれませんが、すぐにわからなくなります」と説明し実行してもらくと、FTUに近い塗布量になることが多い。

4. 食事対策 乳幼児のアトピー性皮膚炎では食物の関与する割合が大きいことが指摘されてきたが、食物アレルギーとの区別を明確にすべきである(図3)。すなわち、食物アレルギーの症状としてアトピー性皮膚炎が生じているのであれば除去食が必要となるが、食物アレルギー以外のメカニズムでアトピー性皮膚炎が悪化するのであれば、食事の内容やバランスに気をつけなくてはならない。とくに前者に関しては、「食物アレルギーの診断の手引き2008」(<http://foodallergy.jp/manual2008.pdf>)に記載された手順に従い、最初はアトピー性皮膚炎の標準的な治療を行ったうえで、改善しないケースについて食物の除去試験や負荷試験を行い診断を確定すべきであり、いきなり3大アレルゲンや特異的IgE抗体陽性食物の除去を指導すべきではない。とくに、授乳中の母親に対して、児の血液検査で検出された特異的IgE抗体陽性の食品の除去を指導するのは問題である。近年、母乳を介した経口感作は食物アレルギーに予防的に働き、経皮感作は危険性が高いことが示唆されており、湿疹への外用療法を行わず食

物除去を行うと、むしろ児の本格的な食物アレルギーを誘導する危険性がある。しかし、食物除去が不要のケースであっても、何でも好き勝手に食べさせてよいというものではない。仮性アレルゲンを多く含む食品やN3系脂肪酸の比率の多い食品などは皮膚状態を悪化させる懸念がある。また、腸内細菌層の影響も指摘されており、日本人であれば野菜を多く摂ったり砂糖を控えめにするなど、いわゆる善玉菌が優勢になるような食生活にも留意したほうがよいであろう。

5. 環境抗原対策 ダニやハウスダストへの対策によるアトピー性皮膚炎の改善効果については、無効とする論文数が有効とする論文数より多い。しかし、アトピー性皮膚炎は多因子性疾患であり、抗原対策だけ行っても治療的效果に多くは期待できないと解釈すべきであろう。多数ある悪化因子を減らすほど治療効果は上がるので、可能な範囲において対策を立てたほうがよい。また、ダニの排泄物に含まれているproteaseは皮膚のバリアを低下させるので、ダニ抗原への特異的IgE抗体が陰性の患者にも指導を行ったほうがよいと思われる。

近年、急増しているのが、室内飼育を行っているペットの抗原による影響である。欧米の一部のコホート研究で、生下時からペットと生活をともにしていたほうがアトピー性皮膚炎の発症率が低下したという報告があるが、ペットの抗原に感作を受けて発症してしまったケースでは悪化因子となる。発症予防の一次予防・二次予防と発症後の三次予防では対策が異なることを、患者には理解してもらう必要がある。

6. 補助的薬物療法 第二世代抗ヒスタミン薬のランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)で、痒みに対する軽減効果が報告されている。ただし、痒みを消失させることは困難である。鎮静性のある薬は、インペアド・パフォーマンスやけいれん誘発作用が指摘されており、非鎮静性の薬を選択したほうが安全と思われる。漢方薬は原則として、標準的治療のみでは改善しない場合に補助的に使用される。最近、補中益気湯ほちゅうえっきとうに関し、気虚の患児に対する再燃抑制効果やステロイド薬減量効果があることが示された。ただし、あくまで東洋医学的な

私の治療方針

原則的には proactive な方法を患者に示しているが、すべての患者に同じ方針で治療しているわけではない。ステロイド外用薬を使用すべきかどうか迷うケースの場合、睡眠障害の有無を重視している。睡眠障害は子どもの成長発達の障害となるため、ステロイド外用薬を使用することが副作用の懸念をはるかに凌駕する。また、顔面の掻破行動が目立つ場合は白内障や網膜剥離の懸念が高まるため、短期間ステロイド外用薬（2歳以上ならタクロリムス）を使用する。ほとんどのケースはIV群のステロイドを

数日頻回塗布すれば改善し、間欠塗布にもち込むことができるので副作用は生じない。

ステロイド外用薬を用いるうえでの注意は、中途半端なやりかたをしないということである。塗る頻度や量を具体的に示し、患者任せにはならない。期待した効果が得られない患者はアドヒアランスをチェックすべきである。筆者らの経験では、外来の指示で改善しなかった患者を入院させ同じ治療を実行するだけで、劇的な改善が得られている。

“証”を合せた治療が基本であろう。

抗生物質や消毒液などを用いて皮膚の *Staphylococcus aureus* 対策を行うことは有効のように思われるが、耐性菌の問題や接触性皮膚炎を誘発する危険性があり、一般的な治療法ではない。伝染性膿痂疹（とびひ）を合併した症例などに限定すべきである。

最新ガイドライン/エビデンス

わが国のガイドラインには、日本皮膚科学会が2009年に改訂した「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」²⁾、日本アレルギー学会作成の「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2009」³⁾があり、前者は皮膚科専門医向け、後者は皮膚科以外のアレルギー疾患の診療に携わる医師や関連領域の医療従事者を対象としている。国外では、欧米の皮膚科医と小児科医が合議で作成した“International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II)”⁶⁾がある。またエビデンス集としては、Cochrane Skin Group が作成した“Systematic Review of Treatment for Atopic Dermatitis”が2000年の終りに発行され、筆者らが作成した邦訳版も無料でダウンロードすることができるが、情報としては古い。わが国では厚生労働科学研究班「アトピー性皮膚炎の既存治療法のEBMによる評価と有用な治療法の普及」(主任研究者：古江増隆)による「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のためのEvidence-based Medicine (EBM)とデータ集」が2005年に発行され、ホームページ (http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html)でも公開

されている。これは近々、改訂版が上梓される予定である。

近年のトピックス

アトピー性皮膚炎は家族歴が強い因子となるため、遺伝子学的側面からの研究が進んできた。これまでにさまざまな候補遺伝子が発見されているが、最近、角層の構成成分であるフィラグリンの遺伝子異常が魚鱗癬について報告され、注目を集めている。シクロスポリン内服療法が2008年10月に成人の重症アトピー性皮膚炎に対し認可されたが、わが国での小児での臨床試験は実施されておらず、用法、用量および安全性は確立していない。アトピー性皮膚炎の病勢を鋭敏に反映するマーカーとして血清TARC (thymus and activation regulated chemokine) が保険適用となり、SCORADとの相関も認められることから、日常臨床におけるより客観的で簡便な重症度評価を行うことが可能となった。

ピットフォールと対策

ガイドラインに記載のある“ステロイドを含まない外用薬”は、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) ではない。とくに、プフェキサマク (アンダーム®) 軟膏は接触性皮膚炎をおこしやすく、中止後も紅斑が拡大する懸念が指摘されており、アトピー性皮膚炎患者には使用すべきではない。

ステロイド外用薬は水中油型 (O/W型) クリーム製剤との混合により効果が減弱する。また、ワセリ

アトピー性皮膚炎のスキンケアと外用療法

大矢 幸弘

国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科

はじめに

アトピー性皮膚炎の治療において、スキンケアは非常に重要な役割を担う。しかし、common disease であるため、小児科や皮膚科以外の医師も多く診療に携わっており、本疾患では、ステロイド外用薬と抗ヒスタミン薬を中心とした薬物の処方箋が渡されるのみというケースが少なくないようである。ちょっとしたかぶれ（刺激性の接触性皮膚炎）のような、ほとんどが自然治癒する急性疾患と同じように、「これを塗っておきなさい」というような指導では、医療不信を招き、ステロイド恐怖症が生まれるのは当然である。慢性疾患の治療は急性疾患とは異なるケアを必要とし、ステロイド外用薬の連日長期使用は副作用を招くため、丁寧な患者教育が欠かせない。

しかし、現在の日本の保険診療の仕組みのなかで、患者（保護者）が満足するような丁寧な診療を心がけていたら、常に赤字の心配が付きまとう。この二律背反を克服し自分の良心に従って診療を行うためには、重症患者を入院治療が可能な施設へ紹介するなど、外来診療においてはある程度の負荷を減らすことが必要かもしれない。しかし、一部の施設を除けば、大半の患者は入院加療

を必要とするような重症患者ではない。

本稿は、外来小児科学会誌への寄稿であるので、入院治療を必要としない患者や、入院治療を拒否する患者への対応について述べたい。

アトピー性皮膚炎の診断

時々、アトピー性皮膚炎ではない患者が、ちっとも治らないといって受診されることがある。前医は、小児科医のこともあれば皮膚科医のこともある。アトピー性皮膚炎については、国内外に複数の診断基準^{1)~6)}があるが、ほぼ共通するのは、痒みがある湿疹（または掻破痕）の存在、好発部位の存在（顔、首、体幹、臀部の下、肘、膝、乳児では下腿外側など）、慢性・反復性（乳児以外は半年以上）の経過などである。その上で、接触性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、おむつかぶれやカンジダ性間擦疹、汗疹、伝染性膿痂疹、虫さされ、枇糠疹、尋常性魚鱗癬など、頻度の高い疾患について除外診断を行う必要があるが、多くは上記の特徴に気をつけて、少し丁寧に経過を診ていれば鑑別は困難ではない。もちろんそれらがアトピー性皮膚炎に合併することもある。

ステロイド外用薬を使うべきか否か

1. 使用に際しての基本的態度

乳児期の患者の場合は、自然治癒するケースが少なくないので、筆者もステロイド外用薬を使用すべきかどうか迷うことがある。必ずしも全ての患者にステロイド外用薬を使用する必要はないが、患者や保護者の要望に応じて処方したり、し

Special Article : Skin Care and Topical Therapy for Atopic Dermatitis

Yukihiro Ohya

著者連絡先：大矢幸弘

国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

なかつたりするのではなく、一定の基準を設けたほうが患者への安心感を与えるし説得力もある。

筆者は、合併症や後遺症もなく、自然治癒するならステロイド外用薬を使用する必要はない、と考えている。一部のアトピー性皮膚炎に限ったことではないが、後遺症なく自然治癒する疾患では基本的に治療は不要である。

一時的なQOL障害への対処を理由に薬の使用を勧めるメーカーもあるが、子どもが病気に罹ることは（もちろん病気にもよるが）、心身の成長にとって大切なことを学ぶ機会でもあるので、薬物で対症療法を行うことがよいとは限らない。そもそも、このような立場で診療していることを理解してもらわないと、ステロイド恐怖（薬物恐怖）の親御さんを説得することは難しい。

2. 睡眠障害と掻破行動

では、どのような患者にステロイド外用薬を使用するかというと、筆者は痒みによる睡眠障害の有無を重視している。睡眠障害は成長ホルモンの分泌を抑制し子どもの成長発達を阻害するため、ステロイド外用薬を使用することが副作用の懸念をはるかに凌駕する。アトピー性皮膚炎の痒みの中核は抗ヒスタミン薬によって抑制できないし、鎮静性の強い薬を使っても、就寝中の掻破行動の抑制も睡眠の質の向上も期待できない。

また、顔面の掻破行動が目立つ場合は、白内障や網膜剥離の懸念が高まるため、短期間ステロイド外用薬（2歳以上ならタクロリムス）を使用する。ほとんどのケースは、4群のステロイドを数日頻回塗布すれば（1日1回や2回では効果はない）改善し、間欠塗布に持ち込むことができるので、副作用は生じない。

3. 注意点

ステロイド外用薬を用いる上での注意は、まず中途半端なやり方をしないということである。また、塗る頻度や量を具体的に示し、患者任せにはならない。期待した効果が得られない患者については、アドヒアランスをチェックすべきである。筆者らの経験では、外来の指示で改善しなかつた患者を、入院させ同じ治療を実行するだけで劇的な改善が得られている。

ステロイド恐怖症の親御さんへの対応

1. 背景にある医療不信

ステロイド恐怖の背景には医療不信がある。一方、ステロイド恐怖を克服してもらいたいと願う医師の側には、アトピー性皮膚炎の重症化に伴う合併症への心配がある。

脱ステロイドを勧める書物やWebsiteには、ステロイドを使う医師の人格を否定するような悪口やレッテル貼りが書き立てられており、それを読む読者は否が応でも医療不信を募らせてしまう。当然のことであるが、患者はどちらの医師を信用してよいのかわからなくなるであろう。

脱ステロイドによって生じた後遺症や合併症のある患者を診た経験のある医師は、危機感をもって患者や保護者を説得しようとするが、限られた外来の診察時間でその誠意を理解してもらうのは容易ではない。乳児の重症患者の場合は、採血をして低蛋白血症や電解質異常が生じていることを示し、緊急入院が必要であることを示して、重症患者の治療に習熟した施設に送り、そこで時間をかけて説得を試みてもらうのも一法である。筆者の施設でも、紹介入院のあとに数時間かけて説得した症例もある。ある施設では、入院中の説得が間に合わず死亡してしまったという連絡を受けたこともあるので、常にうまく行くとは限らないが、外来ではなおさらのこと説得が難しい。しかし、入院自体を拒否するケースもあるので、この場合は外来での試みしか残る道はない。

2. 正しい情報提供

まずは、ステロイド外用薬を使わない場合に懸念される合併症についての情報提供である。最も頻度が高いのが白内障であるが、学童期以降に持ち越されたケースに多く、乳児では網膜剥離に注意すべきである。

子どもの患者に多いのは成長障害である。乳児では生後1年になっても首が据わっていない症例

や、極端な食物制限も重なって脚気やくる病やなどを合併した症例もあり、単に身長や体重が増えないというだけでは済まない場合もある。幸い当科では経験がないが、まれに死亡する例もある。

頻度は低いですが、アトピー性皮膚炎の患者は癌の罹患率が高く⁶⁾、重症患者ほど悪性リンパ腫の頻度が増える⁷⁾。ステロイド外用薬を適切に使用すれば、こうした合併症や後遺症を回避することができるのであるが、医療不信が強いと、説明してもよけいに混乱するだけで、その場で判断できない保護者も少なくない。そうした場合は、一定のプロセスを踏まなくては、信頼関係を構築することは困難である。

3. 傾聴して信頼関係を築く

患者との信頼関係を築く第一歩として、傾聴が大切であるとはよくいわれることであるが、緊迫した医療現場では、小手先のカウンセリングのテクニックなんかは通用しない。大切なことはただ一点、医師の誠意が伝わるかどうかである。自分の誠意を伝えるためには、相手の気持ちを理解しなくてはならない。だからこそ、傾聴ということがいわれるのであるが、ただ聴いているだけではダメで、相手の気持ちを理解し、自分が理解していることが相手に伝わる必要がある。ステロイド恐怖に陥った患者（保護者）には、それなりの苦い経験がある。そうした経験によって生じた気持ちの変化を聞き取り、そこに流れている論理を理解する必要がある。

強固なステロイド恐怖の保護者は、自分自身がアトピー性皮膚炎の治療に失敗し、ステロイドはこりごりだと思っていることが少なくない。実は、ステロイド外用薬を使っても副作用を回避する方法がある、なんていう情報を伝えると、今までの医師に対する不信がさらに募ることもある。しかし、決して前医を非難することなく、最後まで傾聴しなくてはならない。そして、相手（患者や保護者）がステロイドをなぜ怖がっているのかを、自分（医師）の言葉で整理し、相手に確認する作業を行う。このときの相手の反応で傾聴が成

功したかがわかる。

誰でも、自分の大切な子どもを自分の気持ちを理解してくれない医師に委ねようとは思わないであろう。「なぜステロイドを怖がっているのか、この医師は理解してくれた上で、ステロイドの副作用を回避できる方法を示している」という心境になって初めて、「それなら、まだ心配は残るけれども子どもの治療を任せてみようか」という気持ちが出てくる。

多くの場合、手際よく傾聴を進めたとしても30分以上の時間はかかってしまうので、別枠で診るようにしないと他の患者に迷惑がかかることになる。こうした患者は、通常の診察時間の最後に予約を行い、じっくりと時間をかけて傾聴することが必要となる。

外用薬による治療

1. 保湿剤によるスキンケア

前述したように、掻痒による睡眠障害がない患者（客観的には睡眠中の掻破行動の有無や、身長・体重などの発達曲線からの乖離などで判断する）では、ステロイドを使わず保湿剤によるスキンケア指導を行う。1日1回で済むか、2回必要かは患者や季節にもよる。1日1回で十分な効果が上がらないケースは1日2回にしてみるとよいであろう。タクロリムス以外の非ステロイド系抗炎症薬は、接触性皮膚炎を起こす頻度が高いので原則的に使用しない。

また、ステロイド恐怖の保護者を説得するまでの時間稼ぎとして、緊急入院の必要性がない患者では、保湿剤を使用したスキンケア指導だけでも行っておく。たまに、これだけでもかなりの改善が得られる症例がある。スキンケアがきちんとできるようになった患者にステロイドを使うと、より早く寛解状態に導くことができる。

2. ステロイド外用薬使用の実際

次に、ステロイド外用薬を使用する場合は、寛解導入期と寛解維持期とで使用方法を変え、漫然と同じ治療を続けないようにすることが大切であ

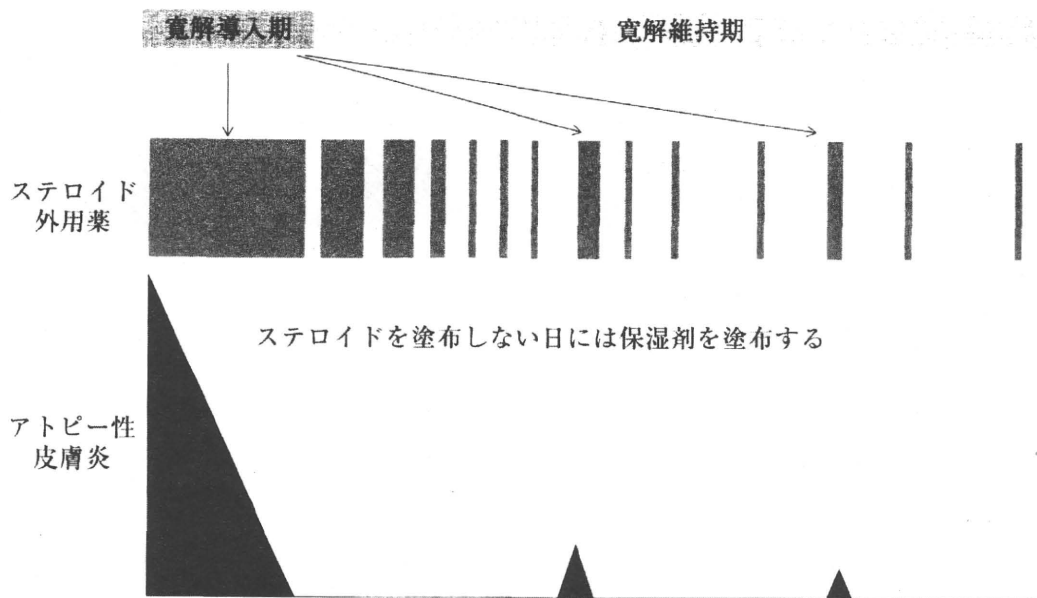


図1 寛解導入期と寛解維持期のステロイド外用薬の使用方法

る(図1)。

ステロイド外用薬の強さの選択にあたっては、皮疹の重症度と部位による吸収率を考慮する。小児の場合、かなり重症の皮疹でも、顔はⅣ群(medium)のステロイドを1日2回ないし3回塗布すれば皮疹を消失させる。ただし、乳児の口周囲に生ずる接触性皮膚炎は、よだれや付着した食物を洗い落として頻回に外用薬を塗布しないと改善しないケースもある。体幹や四肢の薬剤吸収率は顔に比べて低く、中等症や重症の皮疹では、小児でもⅣ群では寛解状態に至らしめ得ない症例は少なくない。何ヶ月にもわたってⅣ群を連日塗布し中途半端な皮疹と痒みを残しておくよりも、Ⅲ群(strong)のステロイドを使用して速やかに皮疹を消失させ、間欠塗布で維持療法に移行するほうがよいと思われる。Ⅱ群やⅢ群のステロイドの場合、1日1回の塗布と複数回の塗布での治療効果は3週間以降では有意差がなかったというRCTs^{8,9)}があるが、連日塗布の期間をより短期にするため、筆者は寛解導入期には1日複数回の使用を原則としている。

アトピー性皮膚炎は慢性疾患であり、ステロイド外用薬を連日塗布して皮疹を消失させても、塗

布を中止すれば再発する。再発したら、再びステロイド外用薬を塗布して改善させ休止期間を作る、というように皮疹が出たときだけステロイド外用薬(またはタクロリムス軟膏)を塗布するという方法(reactive treatment)でも、軽症患者は次第に軽快して自然治癒に至ることが少なくないが、重症患者の場合は、このようにステロイドの塗布による軽快と休止による悪化を繰り返すと医療不信に陥り、精神的に深刻なダメージを受けることがある。そこで、reactiveな方法ではなく、皮疹の寛解導入後の維持期間に無疹になった部位に、計画的にステロイド外用薬もしくはタクロリムス軟膏を間欠的に塗布(ステロイドを塗らない日には保湿剤を塗布)して長期間の寛解状態を維持するproactiveな方法を筆者は以前から採用しているが、こうした方法の有用性が最近相次いで報告されるようになった^{10~12)}(図2)。

Proactive treatmentによる間欠塗布で長期間ステロイド外用薬を使用するとき、週何日までなら大丈夫なのかは気になるポイントであるが、小児(1~15歳)の軽症から中等症の患者を対象としたRCTにおいて、我が国でも頻用されている0.1% betamethasone valerateを週3日の間欠塗布で

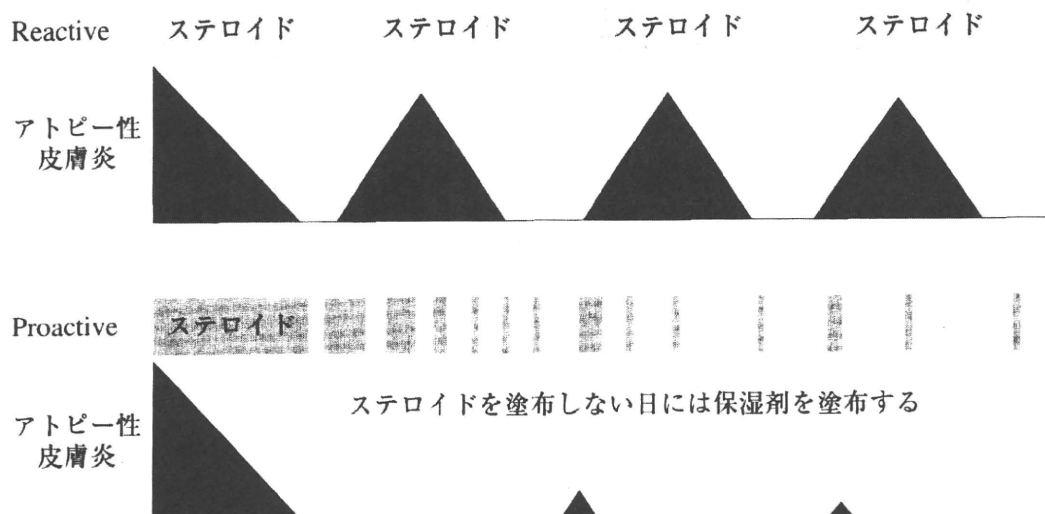


図2 Reactive treatmentとProactive treatment

18週間使用し、重篤な副作用を生じることなく、多くの症例で良好な皮膚状態を維持できたことが報告されている¹³⁾。我が国では販売されていないが、methylprednisolone aceponate¹²⁾や fluticasone propionate¹⁴⁾など、Ⅱ群相当と思われるステロイド外用薬の週2日の塗布による長期寛解維持についても報告があり、顔以外の部位に使用するⅢ群やⅡ群のステロイドは、週2日以下の塗布頻度であれば安全な長期使用が可能であると思われる。

筆者は、原則として、Ⅲ群のステロイドを週2日以下の頻度に減らして寛解維持が可能になるところまでは、患者の負担が少々重くても妥協しないであらゆる手を使って対策を立てるよう指導している（スキンケアを朝夜行うこと、食事の内容や環境整備に気をつけることなど、ときに習慣性搔破行動があるケースには行動療法も行う）。そして、長期に同じ頻度で塗布し続けるのではなく、1ヶ月から数ヶ月単位でステロイドを塗布する間隔を広げて、保湿剤中心の治療へと移行するよう心がけている（図2）。

多くの患者は、皮疹が消失すると、ステロイド外用薬だけでなく、保湿剤の塗布やスキンケア自体までも自己判断で中断してしまう。こうした傾向は、ステロイドの定期吸入を指示した喘息の患者にもみられるものであり、自然に reactive な治

療になってしまうのは、患者に共通した傾向である。従って、きちんと患者教育を行わないと、なかなか proactive な治療を維持することは困難である。皮肉なことであるが、初診時にステロイド恐怖のあった保護者ほどアドヒアランスがよいせいか、その後の治療経過がよく、順調にステロイドを減量できる傾向にある。

3. タクロリムス軟膏

タクロリムス軟膏はⅣ群 (medium) からⅢ群 (strong) 相当のステロイド外用薬の強さがあるといわれており、分子量が800以上と大きく、皮膚バリアーの回復に伴って吸収率が低下するため、間欠塗布に持ち込まなくても副作用の懸念はほとんどないと思われるが、薬価が高く、経済性を考慮すると、維持期にはステロイドと同様に間欠塗布を採用するのがよいのかも知れない。

注意事項としては、小児用の0.03%のタクロリムス軟膏でも2歳未満の小児に使用できないこと、1回使用量が2～5歳 (20kg未満) では1g、6～12歳 (20kg以上50kg未満) では2～4g、13歳以上 (50kg以上) では5gを超えないようにし、1日の使用回数は2回までとする、などの制限がある。

4. 塗布量はFTUで

外用薬の塗布量として、ステロイドも保湿剤も

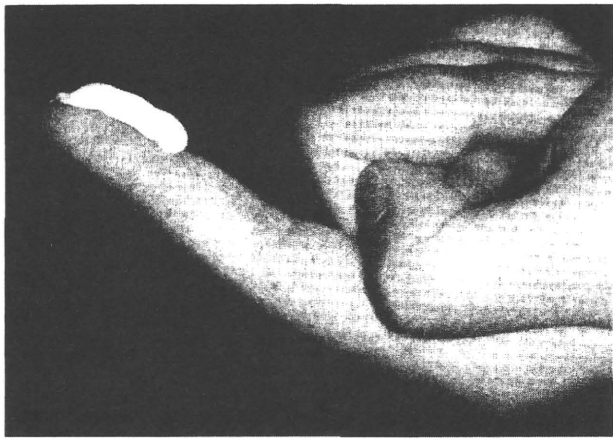


図3 FTUによる外用薬の塗布量

期待通りの効果を得るためには、Finlay らが提唱したFTU (Finger-tip-unit) を参考にして塗布量を指導するとよい (図3)。

保湿剤の25gチューブから指1節分出すと約0.5gとなり、手掌2枚分の塗布量となる。5mLの計量スプーン1杯が軟膏として約4g強であり、塗布量が多いケースは、スプーン何杯塗るという指示がわかりやすい。毎回計量するのを面倒がって挫折しそうな患者の場合は、「絶対にすり込んではいけません。お肌に乗せるような感じで優しく均一に塗って下さい。塗り立ては光っていたり白くなるかもしれませんが、すぐにわかなくなります。」と説明し、実行してもらうとFTUに近い塗布量になることが多い。

外用薬以外の治療

これは、本稿の主題ではないので、簡単に触れるだけにするが、アトピー性皮膚炎は外用療法が主とはいえ、それだけでは重症患者を完全な寛解状態に導き、維持することは困難である。特に、ステロイド恐怖の保護者に共感してもらうためにも、包括的な治療をしていることを示すことは大切なことである。中でも、スキンケアについて重要なのは食事対策と環境整備である。

1. 食事対策

食事対策といっても食物アレルギーと混同してはならない。すなわち、食物アレルギーの症状と

してアトピー性皮膚炎が生じているのであれば除去食が必要となるが、食物アレルギー以外のメカニズムでアトピー性皮膚炎が悪化するのであれば食事の内容やバランスに気をつけなくてはならない。特に前者に関しては、食物アレルギーの診断の手引き2008 (<http://foodallergy.jp/manual2008.pdf>) に記載された手順に従い、最初はアトピー性皮膚炎の標準的な治療を行った上で、改善しないケースについて食物の除去試験や負荷試験を行い診断を確定すべきであり、いきなり3大アレルゲンや特異的IgE抗体陽性食物の除去を指導すべきではない。特に、授乳中の母親に対して、児の血液検査で検出された特異的IgE抗体陽性の食品の除去を指導するのは問題である。

近年、母乳を介した経口感作は食物アレルギーに予防的に働き、経皮感作は危険性が高いことが示唆されており、湿疹への外用療法を行わずに食物除去を行うと、むしろ児の本格的な食物アレルギーを誘導する危険性がある。しかし、食物除去が不要のケースであっても、何でも好き勝手に食べてよいというものではない。仮性アレルゲンを多く含む食品やN₃系脂肪酸比率の高い食品などは、皮膚状態を悪化させる懸念がある。また、腸内細菌層の影響も指摘されており¹⁵⁾、日本人であれば野菜を多く摂ったり砂糖を控えめにするなど、いわゆる善玉菌が優勢になるような食生活にも留意したほうがよいであろう。

2. 環境整備

ダニやハウスダストへの対策によるアトピー性皮膚炎の改善効果については、無効とするランダム化比較試験が有効論文数を上回っているが、アトピー性皮膚炎は多因子性疾患であり、抗原対策だけ行っても治療的効果に多くは期待できないと解釈すべきであろう。悪化因子を減らすほど治療効果は上がるので、可能な範囲において対策を立てたほうがよい。また、ダニの排泄物に含まれているProteaseは皮膚のバリアーを低下させるので、ダニ抗原への特異的IgE抗体が陰性の患者にも指導を行ったほうがよいと思われる。

近年急増しているのが、室内で飼育しているペットの抗原による影響である。欧米の一部のコホート研究で、生下時からペットと生活を共にしていたほうがアトピー性皮膚炎の発症率が低下したという報告があるが、ペットの抗原に感作を受けて発症してしまったケースでは悪化因子となる。発症前の一次予防・二次予防と発症後の三次予防では、対策が異なることを患者には理解してもらう必要がある。

まとめ

アトピー性皮膚炎は慢性疾患であり、自然治癒する急性疾患のような自然任せ、患者任せの治療ではなく、計画的な外用指導が必要である。

ステロイド外用薬を使用する場合は、連日塗布で皮疹を消失させ、寛解に持ちこんだら、保湿剤を使用する日を入れて寛解状態を維持する。軽症患者では、皮疹が生じたらステロイドを再塗布する reactive な方法でもよいが、重症患者では、医療不信を招きかねないので、寛解状態でもステロイドを間欠塗布し、徐々にその間隔を広げていく proactive な方法が優れている。しかし、合併症や後遺症もなく、自然治癒する乳児の湿疹（最近ではしばしばアトピー性皮膚炎と診断されている）にステロイドを使用する必要はない。

ステロイド恐怖を持つ保護者には、なぜ、そのような考えを持つに至ったのかを聞き出し、そのプロセスと論理を理解し、確認する。そうした上で、ステロイドを使用することによるメリットが、使用しないことによる合併症や後遺症のデメリットを上回ることを説明する。保護者の気持ちを理解し、余計な治療をせず、誠実な診療を行う医師だということをわかってもらえれば、ステロイド恐怖を持つ保護者でもほとんどの人から治療に同意してもらえる。

しかし、薬物療法だけではなく、食事や環境をはじめ、生活習慣の改善も含めた包括的な指導を行うことで、よりよい効果が得られ保護者の満足度の高い医療を提供することができる。

参考文献

- 1) Hanifin JM, et al. Diagnostic features of atopic eczema. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1980 ; 92 : 44-47
- 2) Williams HC, et al. The UK working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994 ; 131 : 406-416
- 3) Williams HC, et al. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 12-17
- 4) 古江増隆, 他(日本皮膚科学会編). アトピー性皮膚炎診療ガイドライン. *日皮会誌* 2009 ; 119 (8) : 1515-1534
- 5) 河野陽一, 山本昇壯監修. 日本アレルギー学会 アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2009. 協和企画
- 6) Hagstroemer L, Ye W, Nyren O, et al. Incidence of Cancer Among Patients With Atopic Dermatitis. *Arch Dermatol* 2005 ; 141 : 1123-1127
- 7) Arellano FM, et al. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007 ; 127 ; 808-816
- 8) Bleehen SS, et al. 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
- 9) Sudilovsky A, et al. A comparison of single and multiple applications of halcinonide cream. *Int J Dermatol* 1981 ; 20 : 609-613
- 10) Wollenberg A, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008 ; 63 : 742-750
- 11) Haçi D, et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008 ; 159 : 1348-1356
- 12) Peserico A, et al. 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
- 13) Homas KS, et al. Randomised controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *BMJ* 2002 ; 324 : 768
- 14) Berth-Jones J, et al. Twice daily fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003 ; 326 : 1367-1372
- 15) Michail SK, et al. Efficacy of probiotics in the treatment of pediatric atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008 ; 101 : 508-516

7 小児アレルギー性疾患：今後の展望

Pediatric Allergy : future view

国立成育医療センター
第一専門診療部アレルギー科

おおや ゆきひろ
大矢 幸弘



大矢 幸弘
1985年名古屋大学医学部卒業，同年，半田市立半田病院研修医，86年名古屋大学医学部小児科医員，87年同大学院，90年医学博士号取得，91年国立名古屋病院小児科医員，95年国立小児病院アレルギー科医員，02年国立成育医療センター第一専門診療部アレルギー科医長，現在に至る

Key words：抗原除去，免疫療法，食物アレルギー，エビジェネティック

Abstract

アレルギー疾患の一次予防，二次予防，三次予防に対する抗原回避というセントラルドグマが崩壊し，むしろアレルゲン暴露による免疫療法に関心が集まりつつある。特に小児アレルギーの領域では食物アレルギーの治療としての経口免疫療法（経口減感作療法）が注目を集めるようになってきた。卵や牛乳の経口減感作療法に続いてピーナツアレルギーに関しても効果があることを示す報告が相次いでおり，「待つ」治療から「治す」治療へと主役がシフトする可能性がある。また，遺伝子多型による環境因子に対する感受性の差だけでなく，エビジェネティックな変異が免疫機能に影響与えることがわかりつつあり，環境と遺伝子の相互作用に関する理解が今後は深まっていくものと思われる。

はじめに

小児が罹患するアレルギー疾患として代表的なものは食物アレルギー，アトピー性皮膚

炎そして気管支喘息である。アレルギー性鼻炎の有病率は年齢が長ずるにつれて上昇するので思春期では最も多い疾患となるが，いずれもこの40年間に我が国を含む先進国で急増し文明化によるライフスタイルや環境変化との関連が関心を呼んできた。

アレルギー疾患に対するアプローチとして，抗原感作を防止する一次予防，疾患の発症を押さえる二次予防，発症したあと増悪を防ぐ三次予防，という3段階の介入がアレルゲン回避を基本として考えられてきた(図1)。小児のアレルギー領域でも，このセントラルドグマに基づくアプローチが色々なされてきたが，必ずしも期待どおりの結果が得られたわけではない。

しかし，近年アレルギー炎症という慢性炎症の存在が知られるようになり，抗炎症治療により小児の領域でも気管支喘息やアトピー性皮膚炎などは，かなり良好なコントロールが得られる時代となった。特に気管支喘息に関しては，ガイドラインに準拠した治療を行っている医療機関では入院患者が激減しており，三次予防策が功を奏したといってもよいと思われる。多くの患者や一部の医師に敷衍

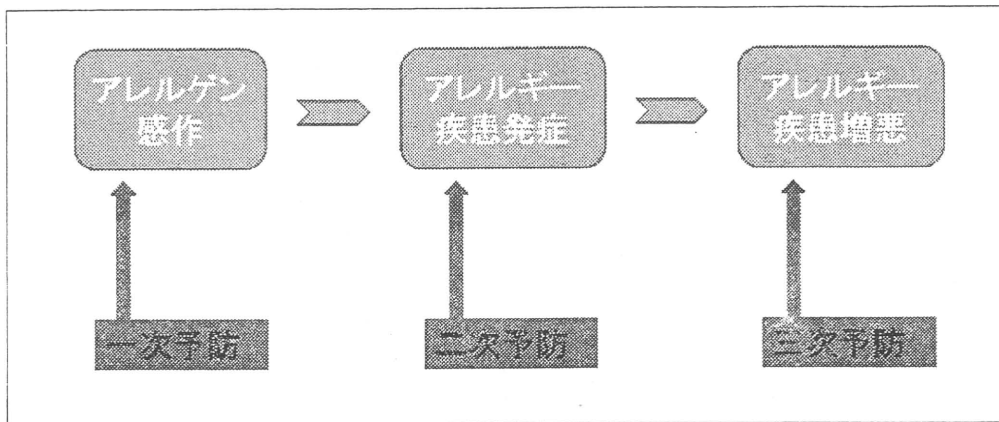


図1 アレルギー疾患発症と対策のセントラルドグマ

したステロイドフォビアが克服されれば、アトピー皮膚炎に関しても気管支喘息に似た経過を辿る可能性がある。

食物アレルギーに関しては、炎症性疾患としての観点ではなく、あくまでアレルギー回避が基本である。そして、抗炎症治療が功を奏する気管支喘息やアトピー性皮膚炎と違って、軽症化や頭打ちの兆候はまだない。

小児科では、アレルギー疾患を持つ第1子を診療していると、「そろそろ次の子どもが欲しいのだが、どうやったら次の子をアレルギーから予防することができるのか」という質問を親から受ける。かつてのセントラルドグマに従って助言をするなら、「妊娠中や授乳中は食物アレルギーになりやすい食物を除去しダニ・ホコリ対策を行ってみてください」というような指導になるかもしれないが、残念ながらこのような指導の有効性を支持するエビデンスは少ない。といっても、このような指導は以前から臨床現場では結構行われており、個人的な成功例による体験的感覚と統計学的エビデンスとの間に乖離を感じている臨床家は多いのではないだろうか。

しかし、今はEvidence-Based Medicineに準拠するガイドラインが作成され、臨床家には

Evidence-Based Practiceが求められる時代である。古い文献と限られた個人的成功例を心の支えにして独りよがりの診療を続けることが許されるわけではない。そこで、出生コホート研究やランダム化比較試験など高い水準のエビデンスを中心にこれまでの診療を振り返り、今後の小児アレルギー診療に関する展望を考えてみる。

1. 抗炎症治療による三次予防（増悪防止）と二次予防（発症予防）

前述したように、この10年ほどの間に、吸入ステロイドやステロイド外用薬などの抗炎症治療が普及するにつれ小児の領域における気管支喘息やアトピー性皮膚炎に関しては三次予防（増悪を防ぐ治療）が功を奏するようになり、入院加療を要する気管支喘息の重症患者が小児科領域では激減した。

アトピー性皮膚炎に関してはステロイドフォビアが患者や医師の間に根強く敷衍しており、喘息ほど劇的な進歩が認められない。しかし、近年、タクロリムス軟膏やステロイド外用薬の間欠塗布によるProactive therapyの概念が提唱され、副作用を回避しつつ皮疹がゼロ

の状態を維持する方法の存在が知られるようになったことから、近い将来、気管支喘息と同様に（気管支喘息の長期管理は基本的にProactive therapyである）、三次予防が功を奏する時代が来るものと期待している。

気管支喘息もアトピー性皮膚炎も抗炎症治療が功を奏して症状がゼロの状態を数年維持すると炎症が消失してステロイドが不要となるケースがでてくる。では、二次予防のために、発症確定前の初期症状出現時から抗炎症治療を行った場合はどうなるであろうか。児が初回喘鳴を呈したときから吸入ステロイド（ブデゾニド）を開始し3年間の経過を追ったPAC study¹⁾や24時間の喘鳴が2回以上生じたか一ヶ月以上喘鳴が続いた乳幼児200名を対象に吸入ステロイド（フルチカゾン）のRCT（ランダム化比較試験）を3ヶ月間行い5歳児での喘息罹患について比較したIFWIN study²⁾では、両群に有意差は認められず、抗炎症薬を使用した早期介入（Early intervention）による喘息発症予防（二次予防）は困難であることを示唆している。もちろん吸入ステロイド使用群のほうが使用中の症状は軽く、三次予防には成功したといえる。アトピー性皮膚炎にはこのようなStudyはないが、喘息よりも治療を徹底しやすいため良好な結果が得られる可能性は高いと思われる。

2. アレルゲン回避による予防と治療

アレルゲン回避はアレルギー疾患対策の基本であり、発症後の三次予防としては当然とされる対応であるが、原因抗原や増悪刺激が複数あることが多く、喘息やアトピー性皮膚炎の治療に関しては家庭での一部の抗原除去による治療効果は有意でないことを示す

RCTsが多い。食物アレルギーや花粉による季節性のアレルギー性鼻炎・結膜炎などは原因抗原の回避により症状の発現を予防することができるので、基本的な対策としての地位は当面続くものと思われる。

では、抗原回避による一次予防や二次予防に関してはどうであろうか。特殊な布団カバーを使用することで、乳児のダニ特異的IgE抗体への感作を防止するRCT³⁾では有意差が出ている。多くの小児アレルギーの患者はダニによる感作よりも早い時期（多くは乳児期）に食物抗原による感作を受け、食物アレルギーやアトピー性皮膚炎を発症する。そこで、ダニ対策と食物アレルゲン対策によるアレルギー疾患の発症予防研究が英国で行われた。対象はハイリスク家系の新生児である。介入群の51名はダニ対策の寝具カバーをつけ、授乳中の母親は乳製品、卵、魚とナッツ類の除去を指導され、人工乳の場合は大豆加水分解乳を与えられた。その結果、子どもの生後12ヶ月時点の喘息や湿疹（アトピー性皮膚炎）は対策を立てなかった非介入群よりも少なかった⁴⁾。これらは1990年代の論文である。

その後、同じようなデザインによる欧州の複数の国にまたがる大規模なRCTの結果が21世紀になり発表されたが、前述した英国の研究結果とは違って、アレルギー疾患の発症予防はできなかった⁵⁾。さらに、英国で新たに行われた出生コホート研究に組み込まれたRCT⁶⁾では、アレルギーのハイリスク家系の妊婦から出生した251名の新生児を対象に、介入群は環境アレルゲン対策を行ったが、結果は介入群の家庭のほうがアレルゲン感作率が高く、喘息もアトピー性皮膚炎の発症予防にも失敗した⁷⁾。オランダの出生コホート研究でも、ハイリスクの家系を対象にダニ対策

による予防的RCTが組み込まれたが、1年後の結果は子どもの喘息もアトピー性皮膚炎にも予防効果がなかったのみならず、ダニ濃度が高い家庭のほうがアトピー性皮膚炎が多いという結果が示され、4年後には、非介入の自然経過群が最もアトピー性皮膚炎が少ないというものであった⁸⁾。

このように前世紀には生きていた抗原除去のセントラルドグマが今世紀になって急速に崩壊した。最近では、食物に関しても、離乳食の開始が遅れると食物抗原への感作が増えることを示すコホート研究もある⁹⁾。また、イスラエルよりもピーナツアレルギーの有病率が10倍も高い英国では乳児期にピーナツ摂取を開始する率が低いのにに対してイスラエルでははるかに高いという事実が発表された¹⁰⁾。別の研究ではピーナツアレルギーを発症した子どもの家庭のピーナツの消費量は有意に多いが、母親のピーナツ摂取量とは関係がないことから、経口感作よりも環境抗原としての非経口的暴露が重要であることが示唆されている¹¹⁾。

3. 免疫療法（減感作療法）

花粉症に対する減感作療法は我が国でも古くから行われており、その有効性はある程度既知のものである。回避が困難なアレルゲンに対する免疫療法（減感作療法）は、アレルギー治療の王道とも言えるが、我が国の小児科領域においては抗炎症治療の普及に反比例して衰退してしまった感がある。しかし、最近になり食物アレルギーの分野で急速に注目を集めている。20年近く前、ピーナツアレルギー患者に対する皮下減感作治療の有効性が示されたが¹²⁾、安全性に問題があった。卵

と牛乳のアレルギーに関しては、2003年に微量から原因食物を経口で漸増摂取させる症例集積研究が発表され¹³⁾、卵では、13人中11人が3～8ヶ月間で鶏卵1個分摂取可能になり、牛乳では24人中19人が3～12ヶ月間で120ml以上摂取可能となったとしている。2004年に発表された牛乳の経口免疫療法の論文¹⁴⁾では、21人中15人が6ヶ月間で牛乳200mlを摂取可能となったと報告している。2008年には牛乳によるアナフィラキシー歴がある5歳から17歳の牛乳アレルギー患者を対象とした経口免疫療法のRCT¹⁵⁾が発表され、150ml以上摂取可能になった完全寛解が36%で150ml未満の部分寛解が54%で、プラセボ群はいずれもゼロであった。

2009年には、かつては自然寛解が困難と言われたピーナツアレルギーに対する経口免疫療法が相次いで報告^{16)・18)}され、その有効性が実証されつつある。筆者らも5年ほど前から卵、牛乳、小麦、大豆などのアレルギー患者に対する経口減感作を試みているがほとんどの患者で摂取量が増えており、その有効性を実感している。ただし、児に計画的な摂取を強制することで当該食物に対する心理的アレルギーを作ってしまうことがあり投与法には工夫が必要と思われる。また、急速法や緩徐法など様々なバリエーションが試験的に試みられている段階であり、より安全で効果的な治療プロトコルの確立にはまだしばらく時間がかかりそうである。

ここで、抗原回避や抗炎症治療では困難だった一次予防や二次予防について再考してみる。食物アレルギーの発症予防に関して経口免疫寛容を誘導するという観点からは離乳食の開始時点でまだ感作を受けていない食物の摂取開始を遅らせる事や、母親の授乳中の食

物制限には疑問符がつくが、環境中の食物抗原から経皮的あるいは経気道的な感作を受けないような対策はたてた方がよいかも知れない。そのために、湿疹の治療や喘鳴の治療を早期に徹底した方がよいのかどうかは不明である。Oregon Health and Science Universityで保湿剤(Cetaphil cream)を新生児期から塗布することによるアトピー性皮膚炎の発症予防研究(オープンラベルによるPhase IIの試験)が行われており、2010年の終わりに集計がなされる予定であるが、抗原感作予防と発症予防という一次予防と二次予防の双方を同時に実現することが期待されている。

現在、英国で生後4ヶ月から10ヶ月のハイリスク乳児をリクルートしピーナツを摂取する群と除去する群それぞれ640名ずつのピーナツアレルギーの5歳時点での発症率を比較するLEAP studyというRCTが行われており、3年後の結果が期待されている。

4. その他の対策

ヒトの健常な腸内細菌層は腸管におけるIgA抗体の産生と経口免疫寛容の誘導に必要で、特に乳児においてはアレルギーの発症を抑制する働きがあり、腸内細菌層に影響する食物のバランスは重要である。乳酸菌などのプロバイオティックスを妊娠後期から授乳期に投与してアトピー性皮膚炎の発症を抑制したというRCTsがあり¹⁹⁾、食事指導の充実とあわせて今後の応用が期待される。

アレルギー疾患は家族性が強い疾患であり、遺伝的な観点からの研究が精力的に行われてきた。本項では、遺伝子と環境との相互作用の観点からいくつかの例を挙げてみる。乳児期のペットの飼育が児のアレルギー疾患

の発症に与える影響に関しては各地のコホート研究で異なる結果が出ているが、その理由の一つとしてリンパ球の遺伝子多型によるエンドトシキン負荷への感作性の違いが指摘されている²⁰⁾。大気汚染物質などの環境化学物質はアレルギー疾患特に喘息の発症や増悪に加担しているようであるが、同じ濃度の化学物質に暴露されても発症する人と発症しない人がいる。人には化学物質による酸化ストレスが加わった時に、抗酸化酵素が誘導されて細胞の酸化還元ホメオスターシスにより生体を防御する機構が備わっているが、抗酸化酵素の働きには個人差があり、NAD(P)H:キノン酸化還元酵素1(NQO1)やグルタチオンSトランスフェラーゼ(GST)M1などの遺伝子多型が大気汚染の影響の受けやすさと関係があると言われている²¹⁾。しかし、遺伝子多型が抑止効果の強いタイプの人であっても、受動喫煙の影響でその効果が消失するため、話は複雑である。

最近、食事に含まれる成分や大気汚染物質は、アレルギー疾患の発症に関係するタンパク質(もちろん複数ある)をコードする遺伝子の発現に関与する部位におけるメチル化²²⁾に影響を与えることが報告されるようになってきた。例えば、葉酸のように遺伝子のメチル化を促進する栄養素のサプリメントなどによる過剰摂取が妊娠後期に行われると児の喘息の発症率を高めることがコホート研究で示され²³⁾、大気汚染のひどい地区の喘息の子どもはFoxP3の8CpG-Promotor regionのメチル化の割合が非汚染地区の喘息児の3倍も高く制御性T細胞に抑制がかかっていることを示唆する報告などがある²⁴⁾。遺伝子配列の違いによる世代間連鎖では遺伝子多型による環境の変化の受けやすさが引き継がれるという説