

# アトピー性皮膚炎ガイドライン —2018+aを読み解く—

筑波大学附属病院 皮膚科

沖山奈緒子

2019年10月19日

2019年度アレルギー疾患医療拠点  
医療従事者向け研修会

# アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018

公益社団法人日本皮膚科学会

一般社団法人日本アレルギー学会

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会

もともと、皮膚科専門医向けの皮膚科学会の診療ガイドラインと、  
それ以外のアレルギー疾患診療に携わる医師向けの、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があった

→統合した改訂版（2015年12月末までのEBMに基づく）

## 定義・疾患概念

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

**特徴的な左右対称性の分布**を示す湿疹性の疾患で、**年齢により好発部位**が異なる。

乳児期あるいは幼児期より発症し**小児期に寛解**する／

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見られる

## アトピー素因とは

①家族歴や既往歴に、アレルギー疾患\*がある

\*気管支喘息、アレルギー性鼻炎、結膜炎、  
アトピー性皮膚炎

②IgE抗体を産生しやすい素因（血液検査）

：非特異的総IgE、アレルギー特異的IgE抗体

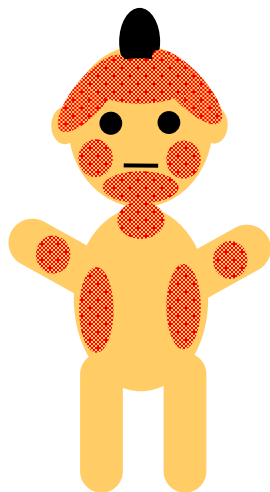
「特定のものに対するアレルギー」の存在は診断に不要

：アレルギー性鼻炎（スギ花粉症など）とは異なる

# 年齢によって異なる特徴的な左右対称性の分布とは

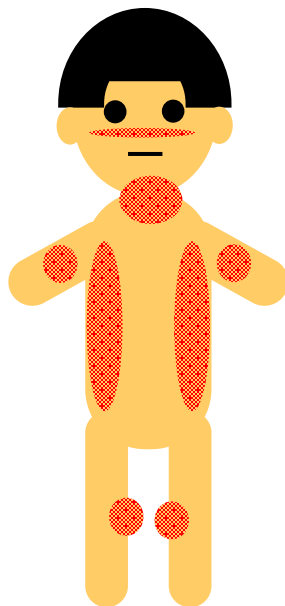
## 乳児期

頭・顔に始まり  
体幹・四肢へ下降



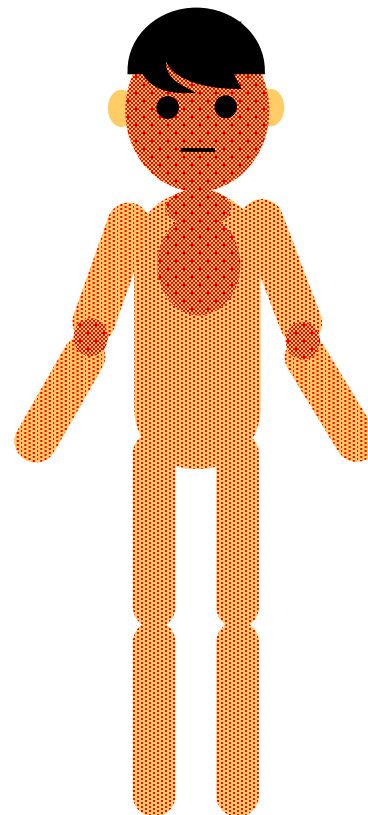
## 幼小児期

頸部  
四肢関節部

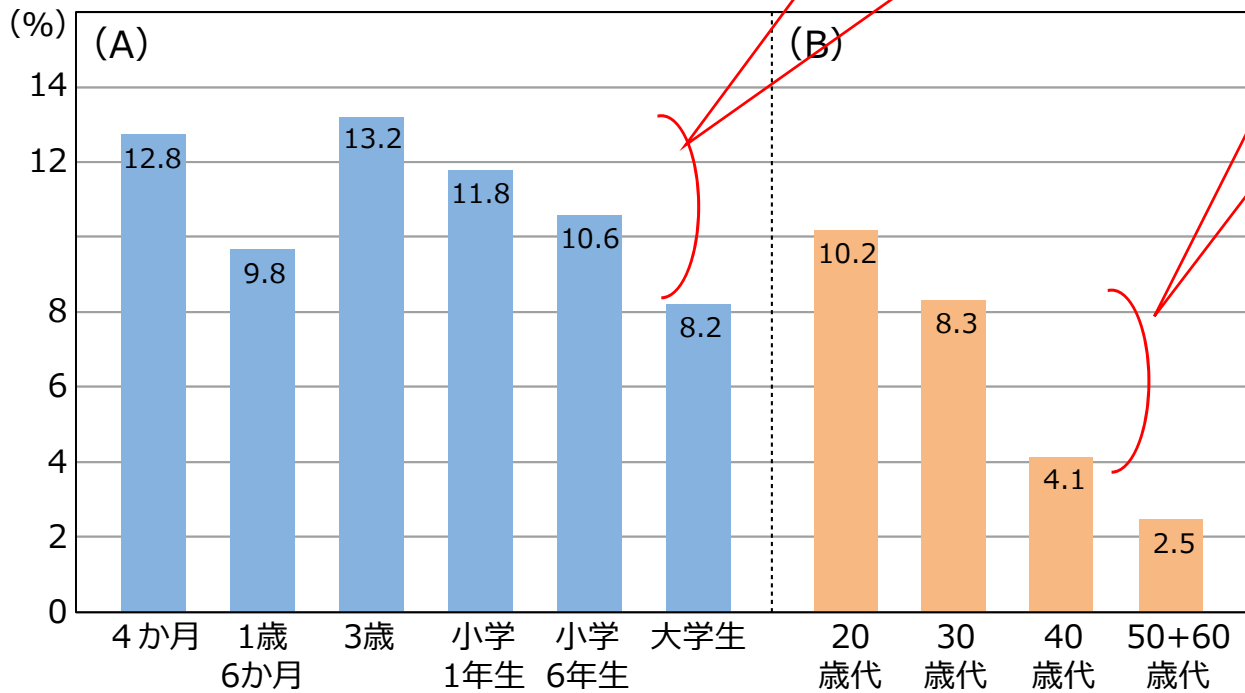


## 思春期・成人期

顔面、胸背部など  
上半身に強い



# 年齢別有症率



(調査年度・A：2000-2002年度，B：2006-2008年度)

「小児期に寛解する」  
のはこれだけ？

若い人の病気？

- 4か月 (n=2,744)  
北海道、関東、中部、近畿、中国、四国、九州の7地域
- 1歳6か月 (n=6,424)  
3歳 (n=6,868)  
小学1年生 (n=12,489)  
小学6年生 (n=11,230)  
北海道、東北、関東、中部、近畿、中国、四国、九州の8地域
- 大学生 (n=8,317)  
東京大学、近畿大学、広島大学の3大学
- 成人 (20~60代)  
東京大学、近畿大学、旭川医科大学の3大学の職員健診

# どのくらいの人が'治る'のか

寛解率 4か月から1歳6か月の間に 70.1%  
1歳6か月から3歳のために 48.1%

1778名

4か月検診

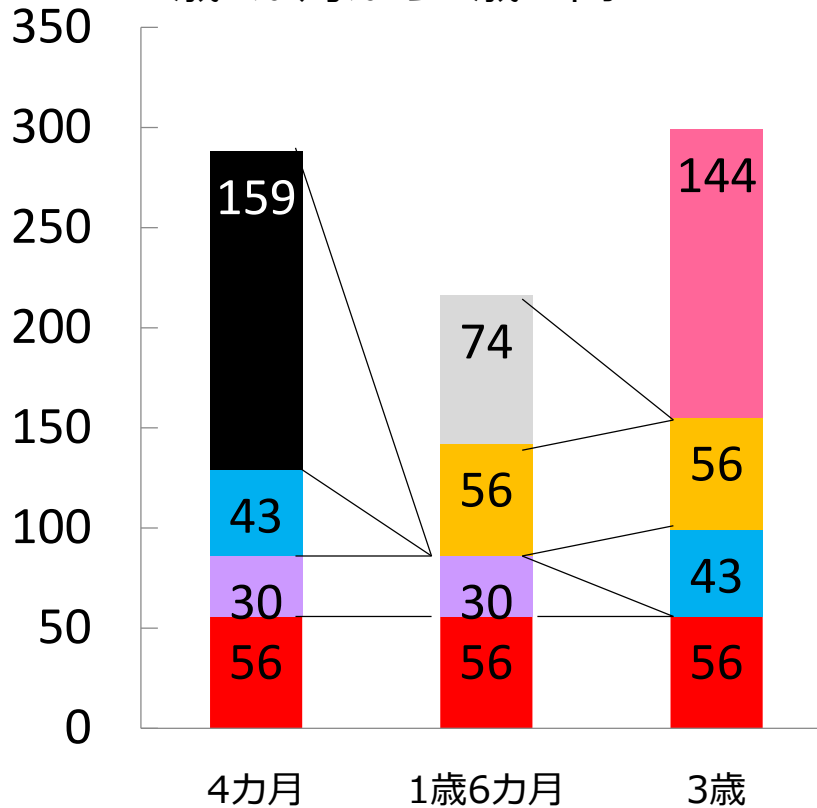
↓

1歳6か月検診

↓

3歳検診

アトピー性皮膚炎患者数  
(人)



他にも、小学校1年生時の患者

成人では20歳代がピーク

→中学入学時に4分の3が寛解

→40歳代までに3分の2が寛解

病態① 皮膚の過敏

病態② 炎症の機構

病態③ かゆみ

環境因子  
食物アレルギー？  
接触皮膚炎？

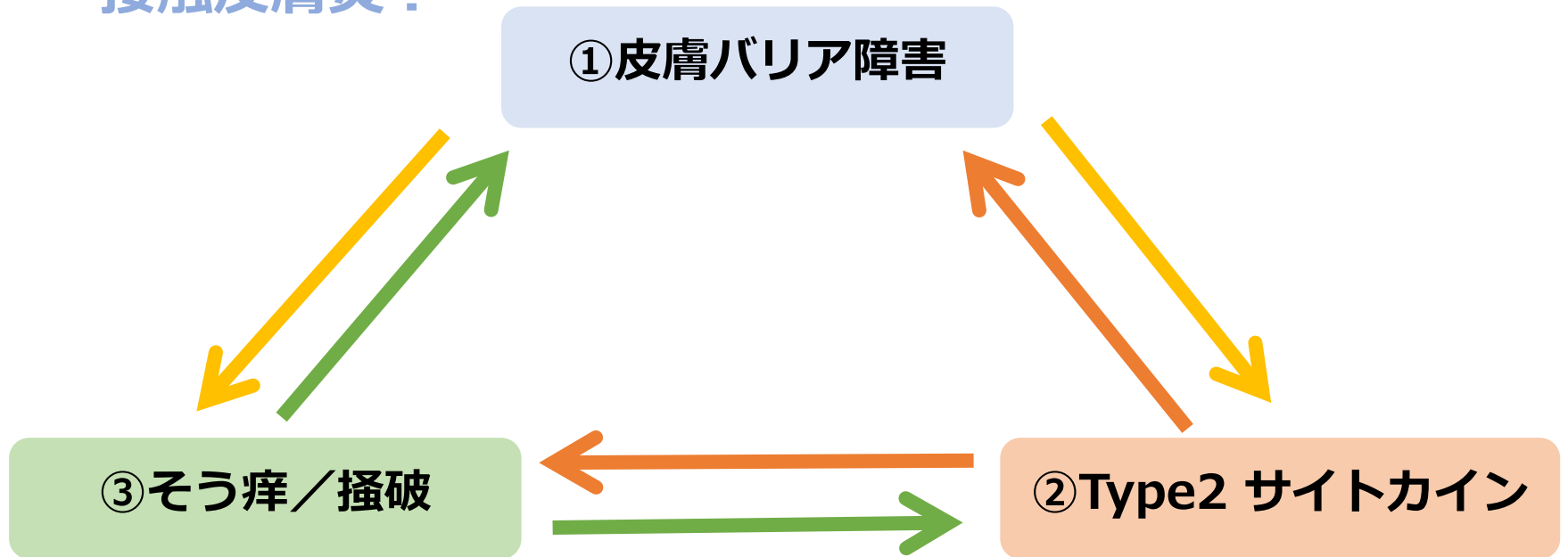
遺伝因子（フィラグリン）  
角化異常症？

①皮膚バリア障害

③そう痒／掻破

②Type2 サイトカイン

嗜好的掻破行動？





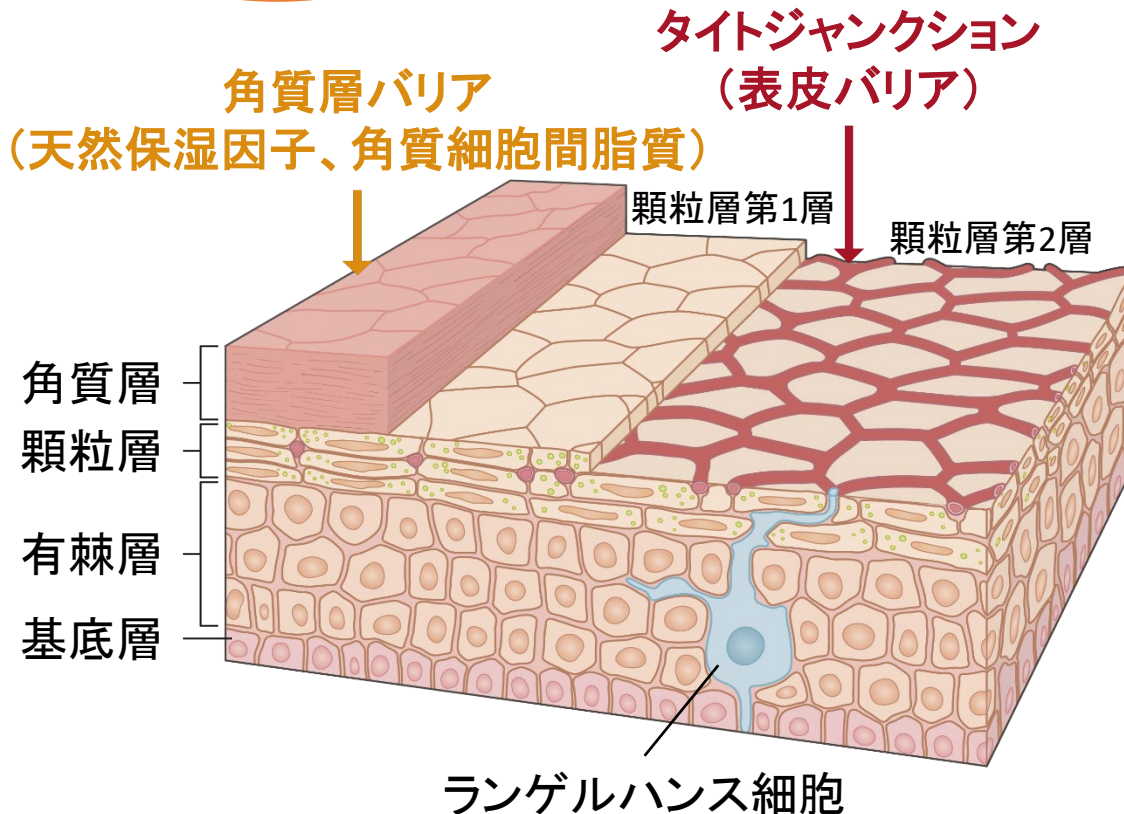
# 病態① 皮膚の過敏

## (1)角層の異常

角層とは、皮膚の最外層で、厚さ10~20 $\mu$ mの膜状構造物で、  
角質細胞と角質細胞間脂質で構成される  
バリア機能（体液漏出防止、角層内水分保持）を持つ

角質細胞膜：ケラチンやフィラグリン

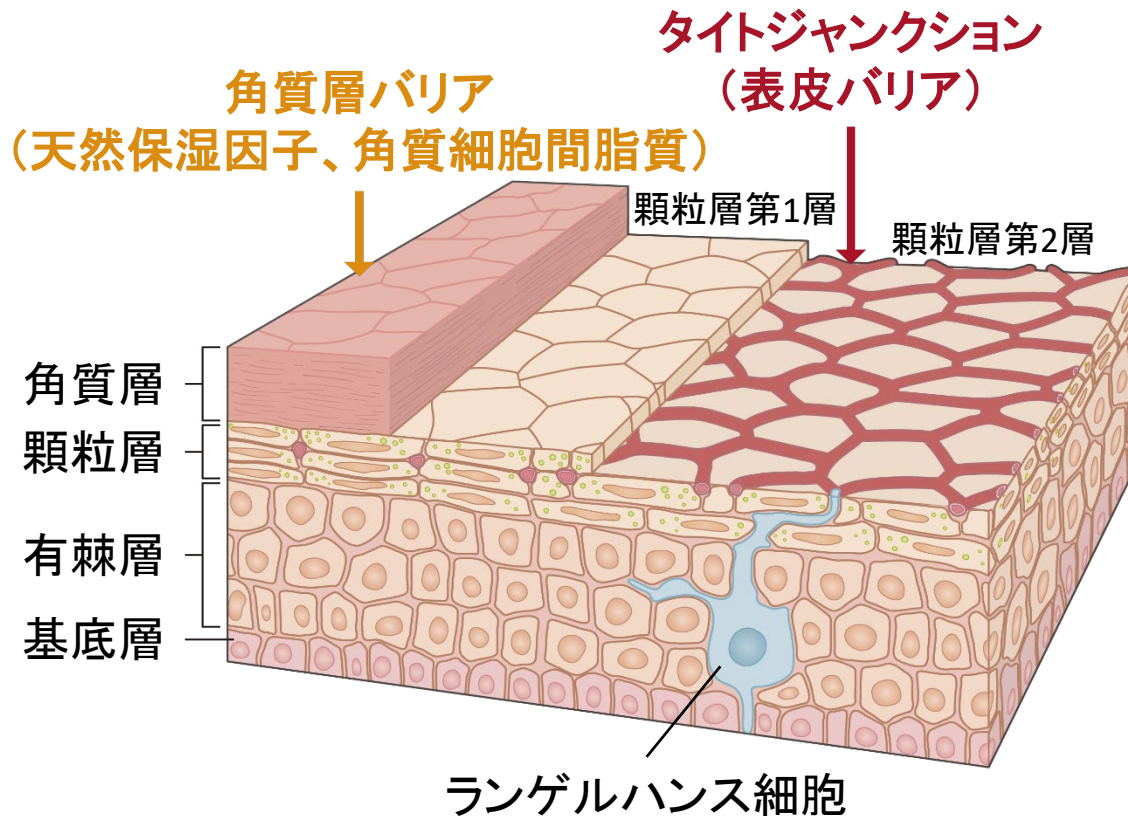
角質細胞間脂質：セラミド、コレステロール、遊離脂肪酸



# 病態① 皮膚の過敏

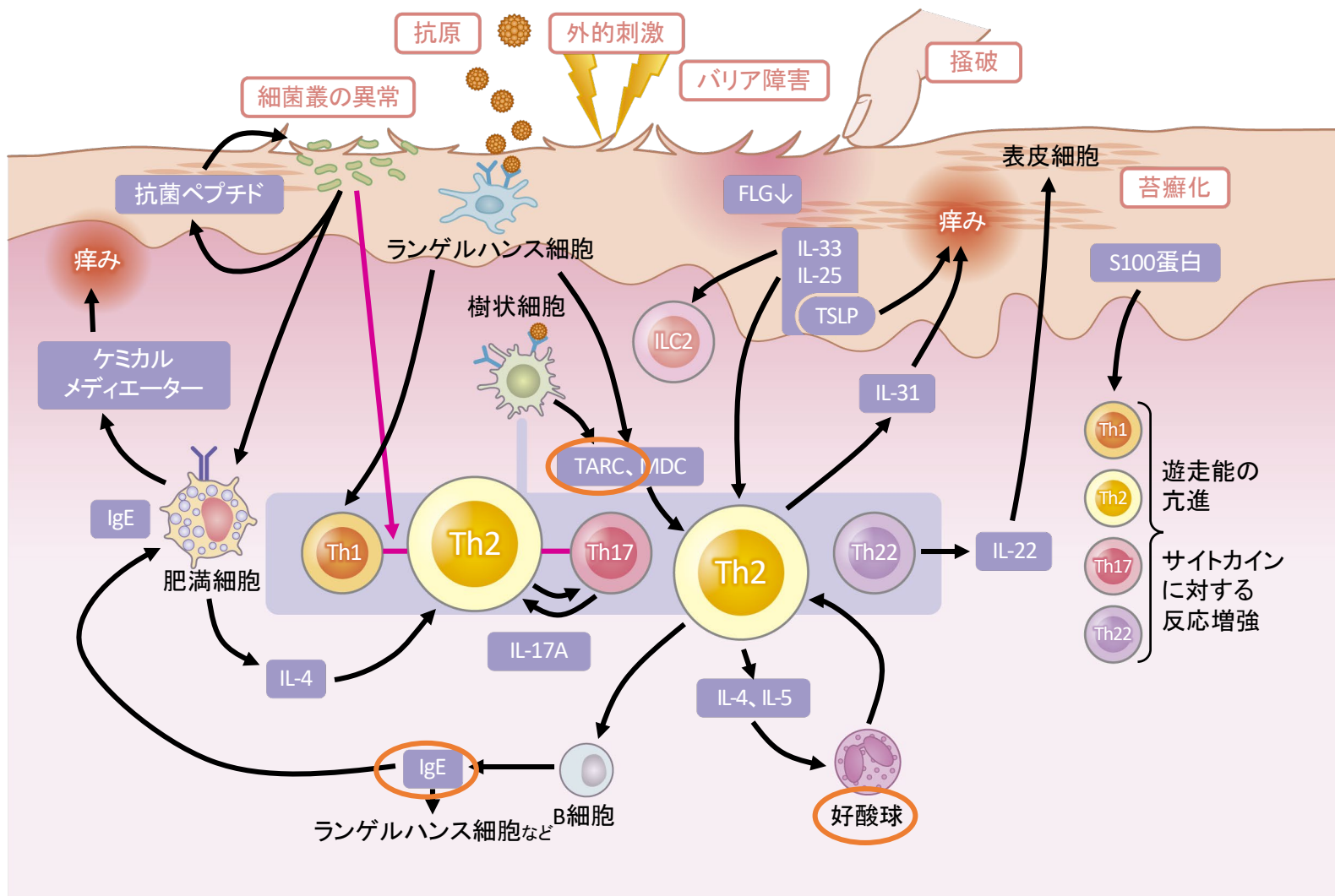
## (2)表皮の異常

表皮細胞間接着構造 = タイトジャンクション  
Claudin-1などで形成される



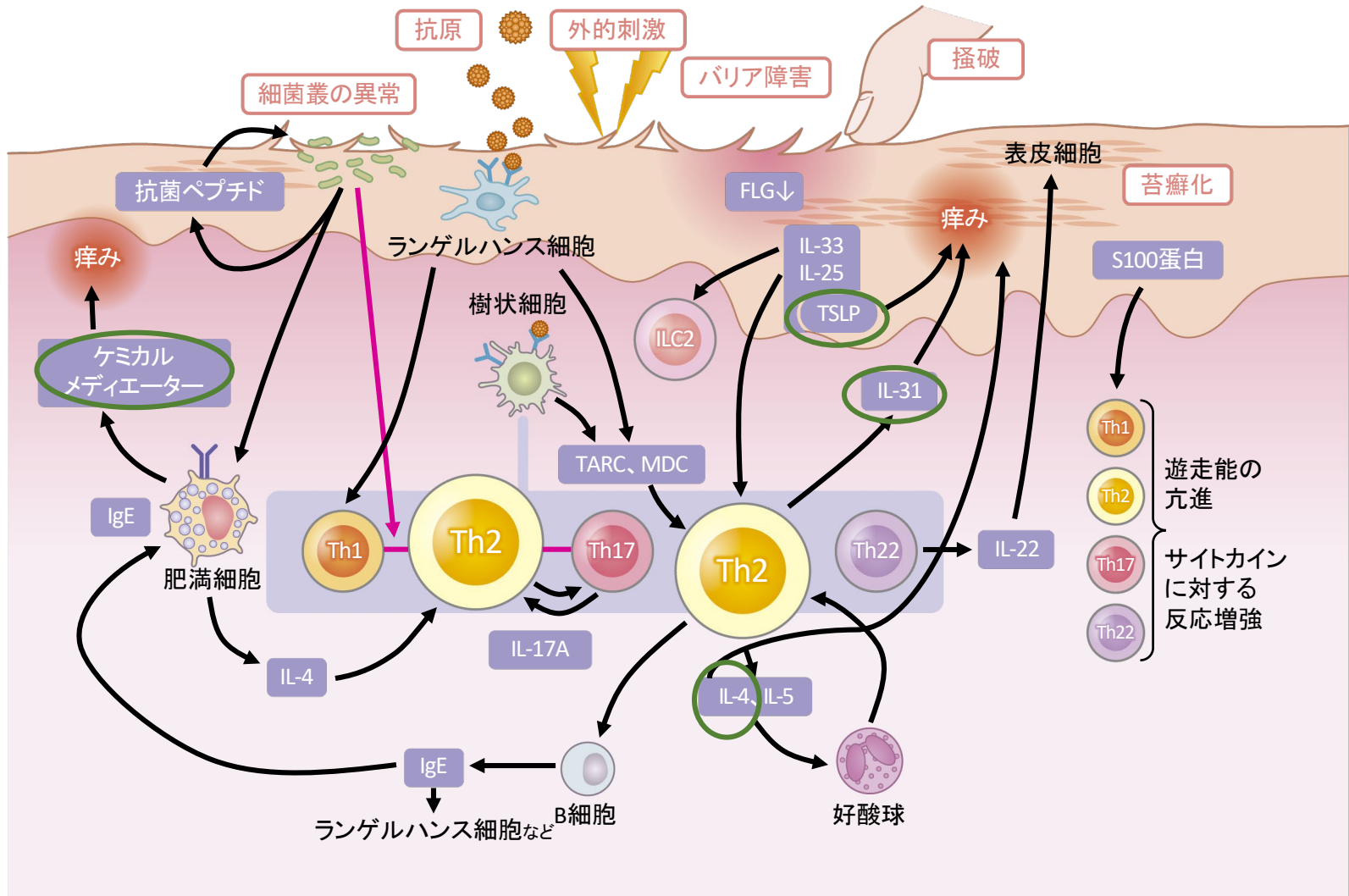
# 病態② 炎症の機構

## 2型免疫反応



# 病態③ かゆみ

## 免疫によるもの+皮膚知覚神経伸長・痒み過敏



# 重症度分類

多々あるが・・・世界共通言語としては

- EASI (Eczema Area and Severity Index)
- SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)
- IGA (Investigator's Global Assessment)
- POEM (Patient-Oriented Eczema Measure)

# HOME

## (Harmonising Outcome Measures for Eczema)

HOME is an global initiative of **patients, healthcare professionals, journal editors, regulatory authorities and the pharmaceutical industry.**

Aim: To develop a consensus-based core outcome set (COS) for clinical trials and clinical practice. The core outcome set is the **MINIMUM** that should be measured in **ALL** clinical trials.

### HOME Core Outcome Set (for clinical trials)

- Clinical signs (Core Outcome Instrument: EASI)
- Symptoms (Core Outcome Instrument: POEM)
- Long term control
- Quality of Life

# POEM Patient-Oriented Eczema Measure

- POEMはアトピー性皮膚炎の自己評価指標

Charman CR et al. Arch Dermatol 2004; 140(12): 1513-1519

- 質問はアトピー性の湿疹の症状を評価するための7項目からなり、各項目を合計して総合得点（0～28点）を算出

- 高得点ほど状態が良くないことを表し、臨床的に有意な最小変化量（MCID）は3.4点以上

Schram ME et al. Allergy 2012; 67(1): 99-106

「なし（0日）」 0点

「1～2日」 2点

「5～6日」 3点

「毎日」 4点

質問	選択肢	
1. この1週間で、湿疹のために皮膚の <b>痒み</b> があった日は何日ありましたか？	なし（0日） 3～4日 毎日	1～2日 5～6日
2. この1週間で、湿疹のために夜の <b>睡眠が妨げられた日</b> は何日ありましたか？	なし（0日） 3～4日 毎日	1～2日 5～6日
3. この1週間で、湿疹のために皮膚から <b>出血</b> した日は何日ありましたか？	なし（0日） 3～4日 毎日	1～2日 5～6日
4. この1週間で、湿疹のために皮膚が <b>ジクジク（透明な液体がにじみ出る）</b> した日は何日ありましたか？	なし（0日） 3～4日 毎日	1～2日 5～6日
5. この1週間で、湿疹のために皮膚に <b>ひび割れ</b> ができた日は何日ありましたか？	なし（0日） 3～4日 毎日	1～2日 5～6日
6. この1週間で、湿疹のために皮膚が <b>ポロポロ</b> と剥がれ落ちた日は何日ありましたか？	なし（0日） 3～4日 毎日	1～2日 5～6日
7. この1週間で、湿疹のために皮膚が <b>乾燥またはザラザラ</b> していると感じた日は何日ありましたか？	なし（0日） 3～4日 毎日	1～2日 5～6日



EASIとは：乾癬のPASIに準じて構成されています

頭頸部

体幹

上肢

下肢

それぞれの区域での  
(皮疹の強さ) × (皮疹の範囲)

＝ 合計する

自覚症状は評価しない

# 皮疹の強さ

紅斑



なし=0



軽度=1 (1.5)



中等度=2

(2.5)



重度=3

Erythema

浸潤・丘疹



なし=0



軽度=1 (1.5)



中等度=2

(2.5)



重度=3

Edema/Papulation

掻破痕



なし=0



軽度=1 (1.5)



中等度=2

(2.5)



重度=3

Excoriation

苔癬化



なし=0



軽度=1 (1.5)



中等度=2

(2.5)



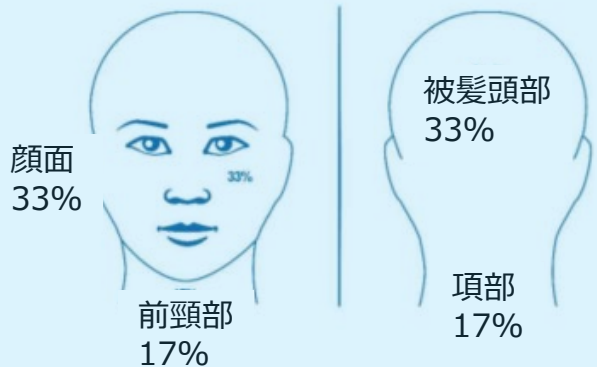
重度=3

Lichenification

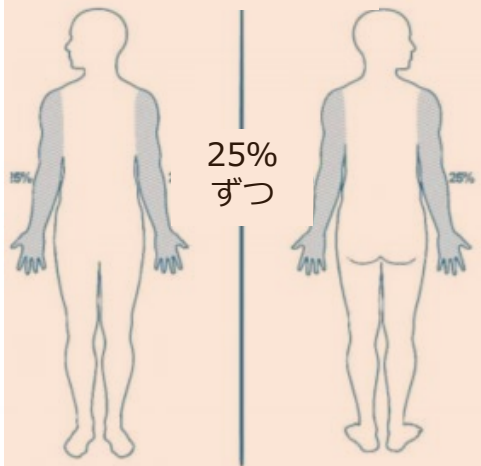
その区域の「平均的な」病変を評価する：印象

# 皮疹の面積

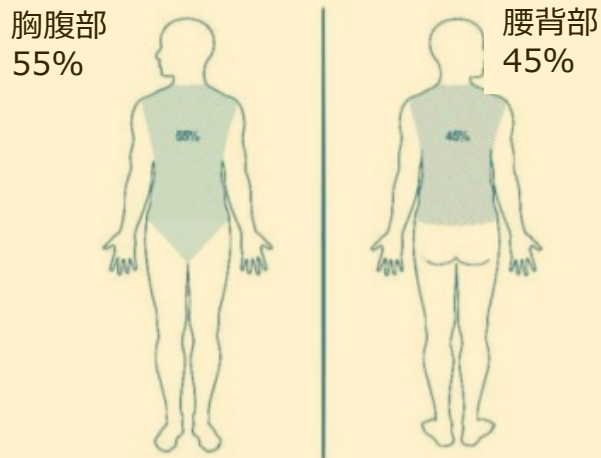
## 頭頸部



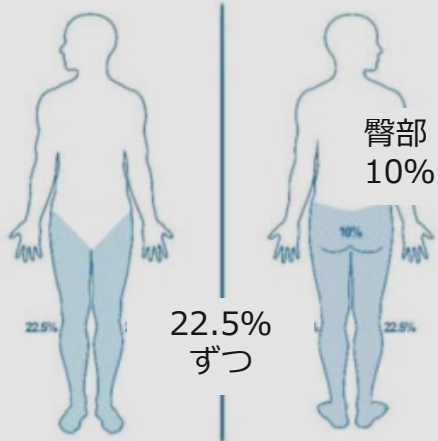
## 上肢



## 体幹



## 下肢



## 面積スコア

- 0 : 皮疹なし
- 1 : 1-9%
- 2 : 10-29%
- 3 : 30-49%
- 4 : 50-69%
- 5 : 70-89%
- 6 : 90-100%

# EASIの計算式

頭頸部、体幹、上肢、下肢がそれぞれ、全身の何割を占めているか（8歳未満では頭部が大きい）

部位	紅斑	浸潤/丘疹	掻破痕	苔癬化	面積のスコア	乗数 (8歳未満の時)	スコア
頭頸部	( + )	( + )	( + )	( )	X	X 0.1 (0.2)	
体幹	( + )	( + )	( + )	( )	X	X 0.3 (0.3)	
上肢	( + )	( + )	( + )	( )	X	X 0.2 (0.2)	
下肢	( + )	( + )	( + )	( )	X	X 0.4 (0.3)	

皮疹の強さを足す

## 重症度

0.1~1.0 : ほぼ寛解

1.1~7.0 : 軽症

7.1~21.0 : 中等症

21.1~50.0 : 重症

50.1~72.0 : 最重症

4部位のスコアを足す  
点 / (72点満点)

どう治療しましょう？



## 治療の目標

理想過ぎる！

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、  
**日常生活に支障を来すような急な悪化が起こらない状態を  
維持すること（治療下で）**

現実的かつ  
絶対的目標

# 治療アルゴリズム

## 寛解導入療法

痒みや炎症を速やかに軽減する

- ステロイド外用薬
- タクロリムス軟膏



## 寛解維持療法

(症状が持続または頻回に再燃を繰り返す場合)

<例>

- 抗炎症外用剤によるプロアクティブ療法
- ステロイド外用薬やタクロリムス外用薬は悪化した症状に応じて間歇的に使用する
- 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



## 重症・最重症・難治性状態

<例>

- ① ランクの高いステロイド外用薬
- ② ①とシクロスポリン内服の併用
- ③ 紫外線療法の併用
- ④ 心身医学的療法の併用

## 補助療法

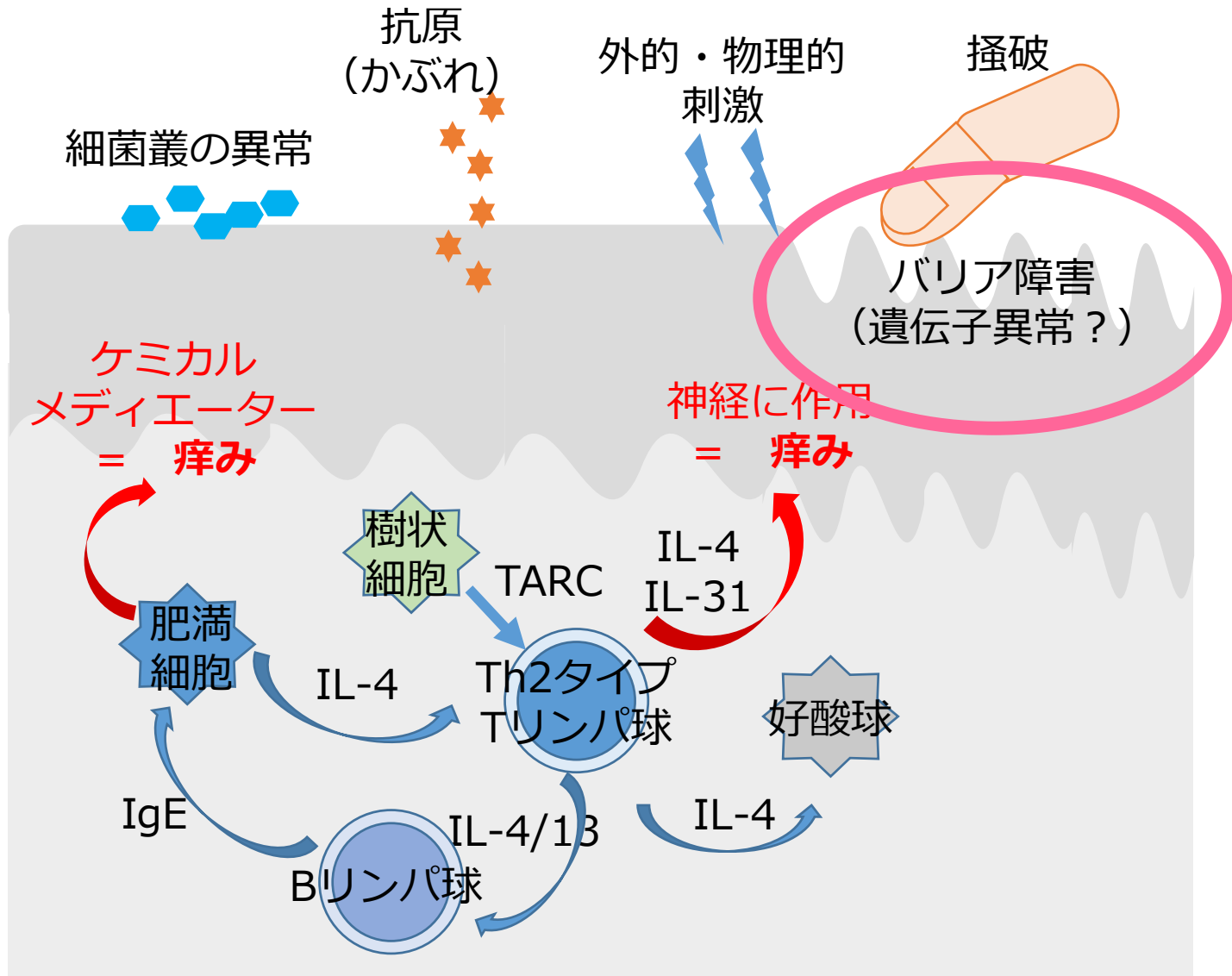
<例>

- 抗ヒスタミン薬の内服
- 悪化因子の検索と除去
- 心身医学的アプローチ

保湿外用剤・スキンケアの継続

治療アドヒアランスへの配慮

# アトピー性皮膚炎の病態





# バリア障害：スキンケア



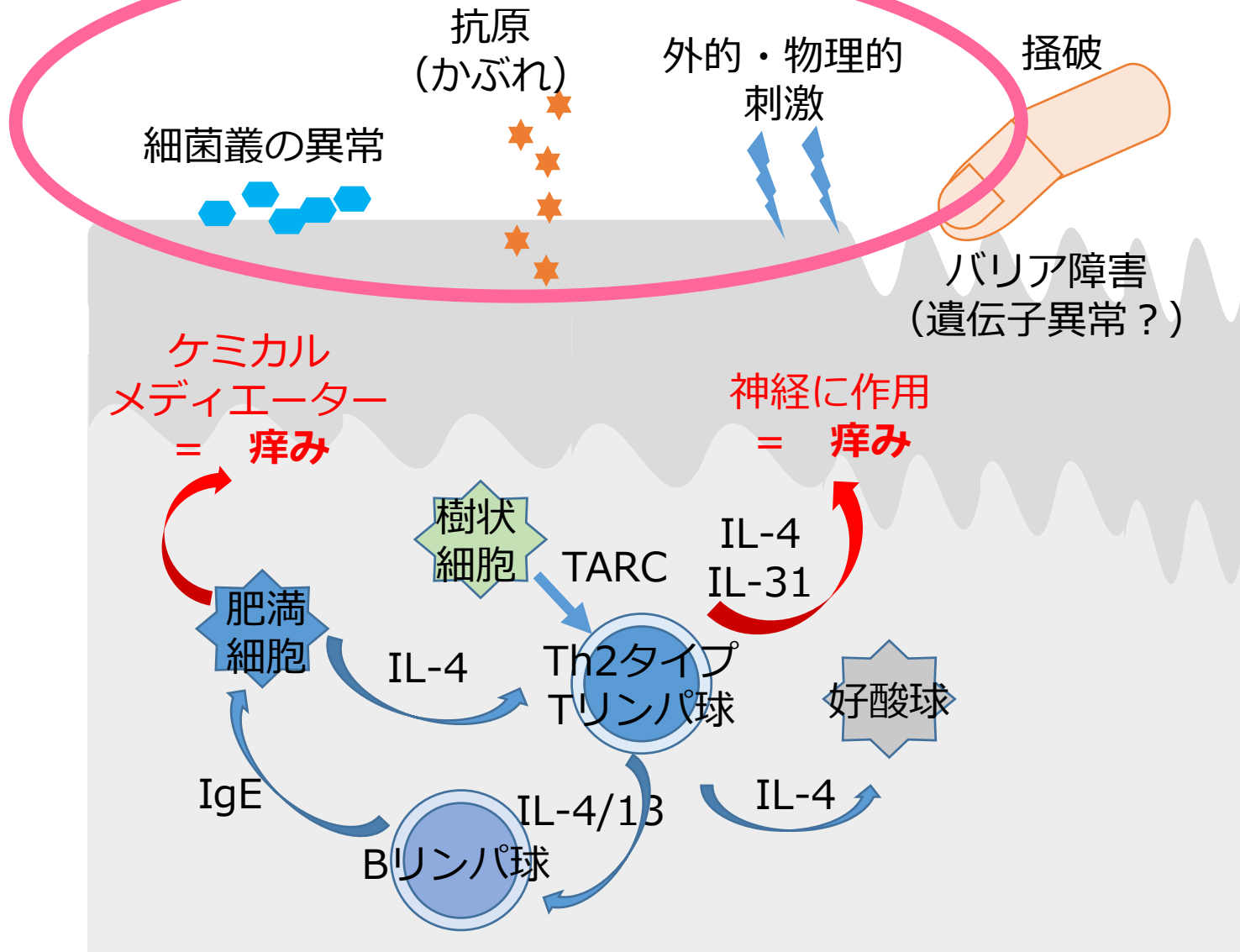
## 保湿・保護外用剤

- 保湿：へパリン類似物質含有製剤  
（ヒルドイド®シリーズ）  
尿素製剤  
（ケラチナミンコーワ®、  
パスタロン®、ウレパール®）
- 保護：白色ワセリン  
亜鉛華短軟膏  
その他（アズノール®）

## 入浴・シャワー浴と洗浄 ：刺激物質の除去

- ①温度：42度以上では痒くなる→38～40度で
- ②石鹼・洗浄剤：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中心に

# アトピー性皮膚炎の病態



# 悪化要因の除去



## 非特異的刺激

：唾液、汗（乏汗も悪化要因）、髪の毛、衣類

## 接触アレルギー（パッチテストで判定）

：外用剤、化粧品・シャンプーなどの日用品、  
金属、消毒薬

## 食物

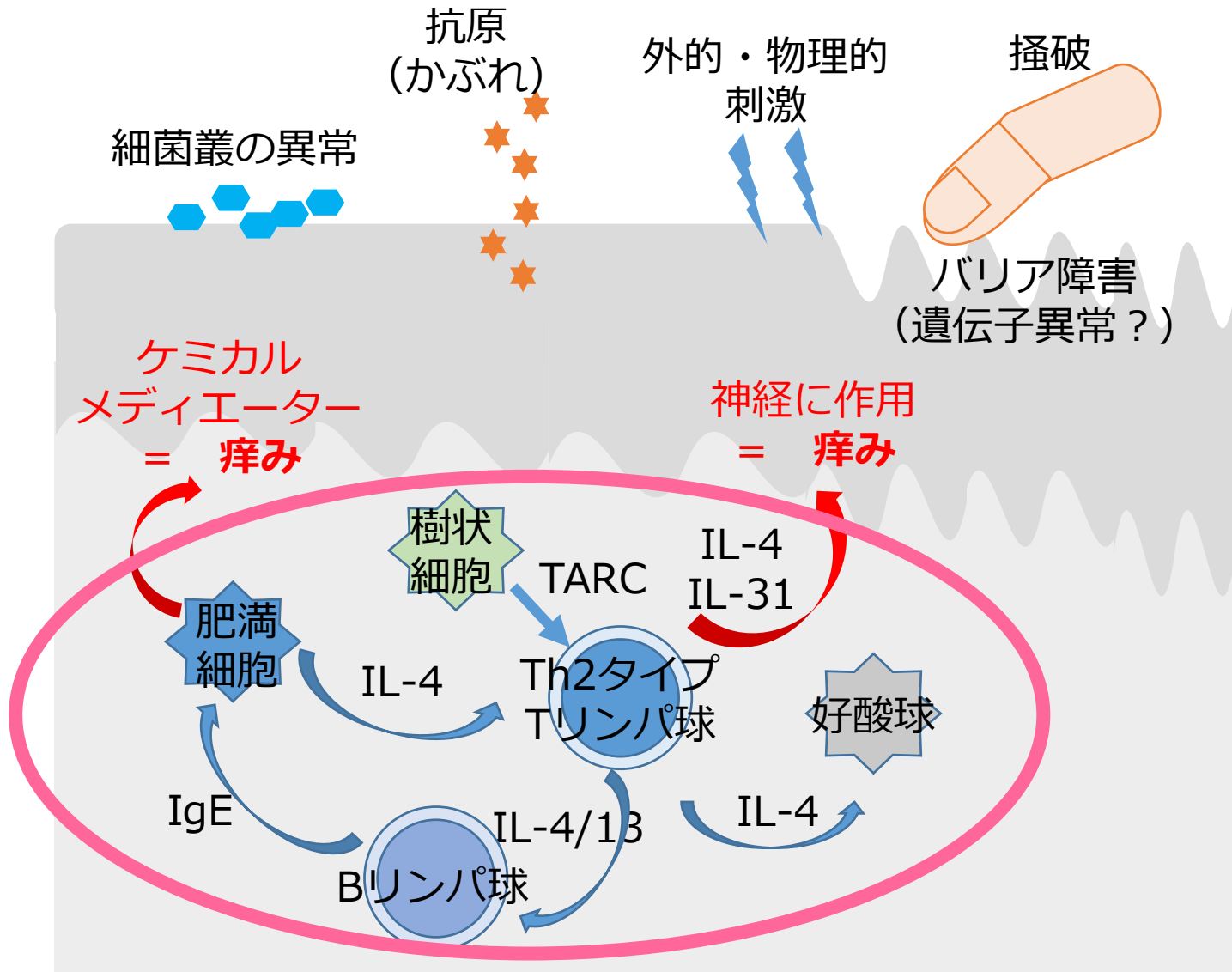
吸入アレルギー（ダニやほこり、花粉、動物の毛）

：アナフィラキシー・蕁麻疹、鼻炎（1型アレルギー）

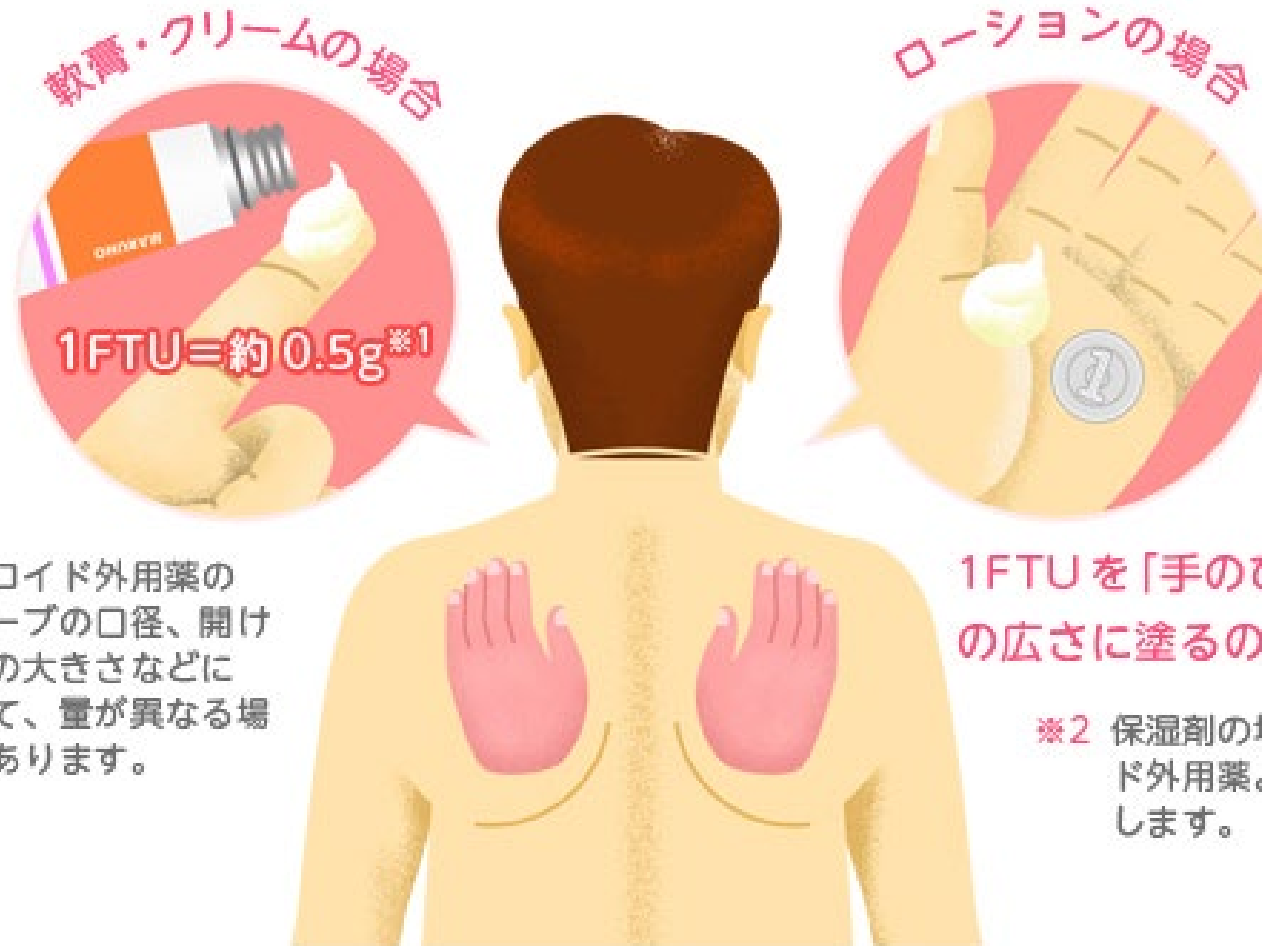
ではないので、血液検査（特異的IgE抗体価）や  
プリックテストでは判断できない 負荷テストを

：やみくもな除去は無意味・有害（成長障害など）

# アトピー性皮膚炎の病態



# 抗炎症剤外用



※1 ステロイド外用薬のチューブの口径、開けた穴の大きさなどによって、量が異なる場合もあります。

1FTUを「手のひら2枚分」の広さに塗るのが適量※2

※2 保湿剤の場合はステロイド外用薬より多めに塗布します。

# ステロイド外用剤

(推奨度1、エビデンスレベルA)

: 炎症細胞を抑制する

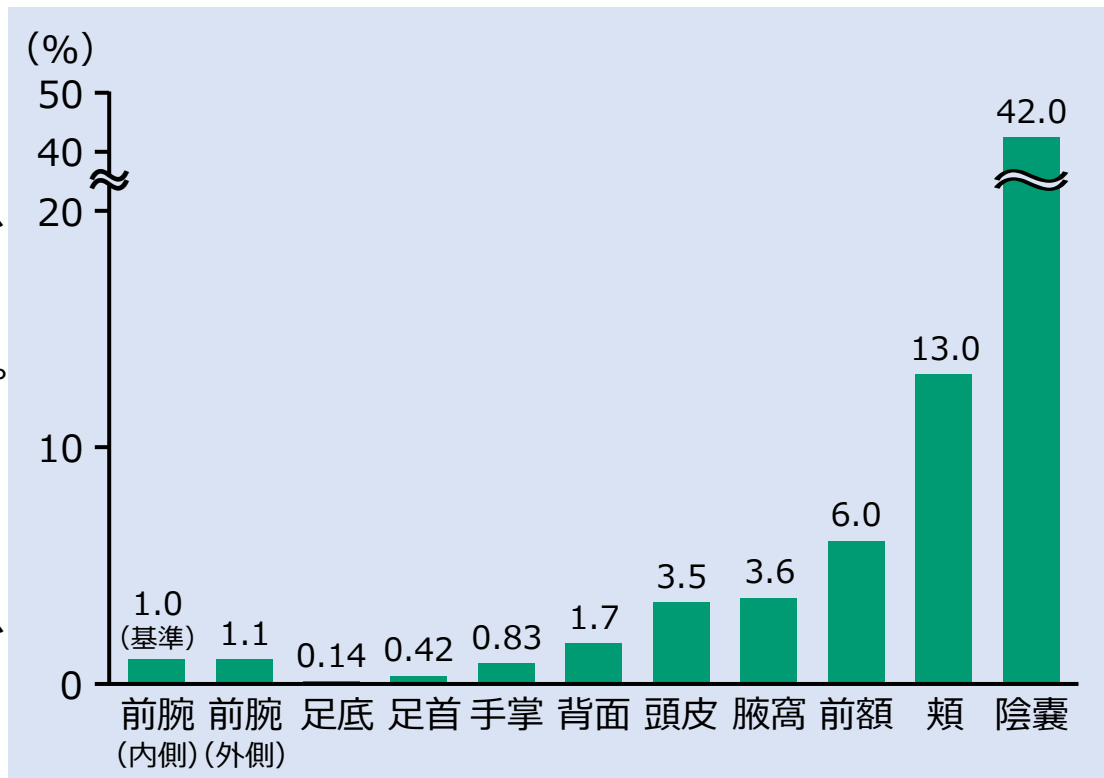
ランク	薬剤製品名
ストロングエスト (I群)	デルモベート®、ジフラル®・ダイアコート®
ベリーストロング (II群)	フルメタ®、アンテベート®、トプシム®、 リンデロンDP®、マイザー®、ビスダーム®、 テクスメテン®・ネリゾナ®、パンデル®
ストロング (III群)	エクラー®、メサデルム®、ボアラ®、 アドコルチン®、ベトネベート®・リンデロンV®、 フルコート®
ミディアム (IV群)	リドメックス®、レダコート®、アルメタ®、 キンダベート®、ロコイド®、 グリメサゾン®・オイラゾン®
ウィーク (V群)	プレドニゾン®

それぞれに、軟膏（ワセリン基剤）、クリーム、ローション、ゲル、スプレーなどの剤型あり

# 皮膚の部位によるステロイドの吸収のされやすさ

- ステロイドの経皮吸収率は皮膚の部位によって異なる<sup>1)</sup>。
- 前腕部の内側からの吸収を1とした場合、陰囊では42倍、頬は13倍、前額は6倍、腋窩・頭皮は約4倍で、足底は角層が厚く約1/7である<sup>2)</sup>。
- 顔面や頸部などの吸収性の高い部位では、ミディアムクラス以下のランクの低いステロイド外用薬を使用し、長期連用しないように注意する<sup>3)</sup>。

ヒトにおけるヒドロコルチゾンの部位別経皮吸収率<sup>2)</sup>



1) 塩原哲夫 (編) : ステロイド外用薬パーフェクトブック. 南山堂. 2015. p.22.

2) Feldmann RJ, et al: J Invest Dermatol. 1967; 48(2): 181-183.より改変

3) 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会: 日皮会誌. 2016; 126(2): 121-155.

# ステロイド長期外用による副作用

：潮紅（毛細血管拡張作用）

：皮膚萎縮・菲薄化（線維新生抑制作用）

：酒さ様皮膚炎　ステロイド中止時は離脱皮膚炎

：ステロイドざ瘡、多毛（男性ホルモン様作用）

→ **ひどい赤ら顔**

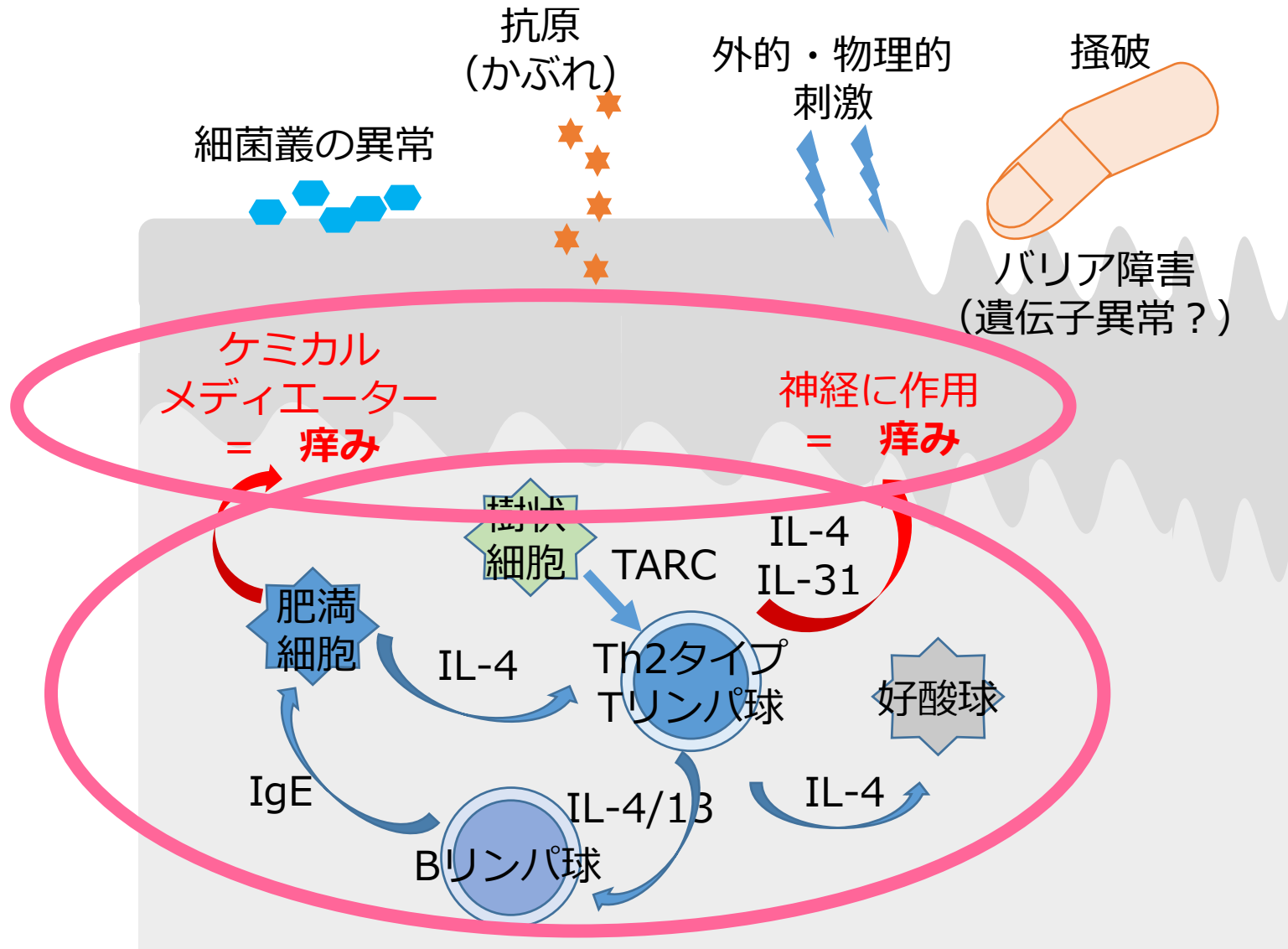
：ステロイド白内障・緑内障（眼周囲の使用）

→ **視力障害**

**\*内臓への副作用はほぼありません**



# アトピー性皮膚炎の病態

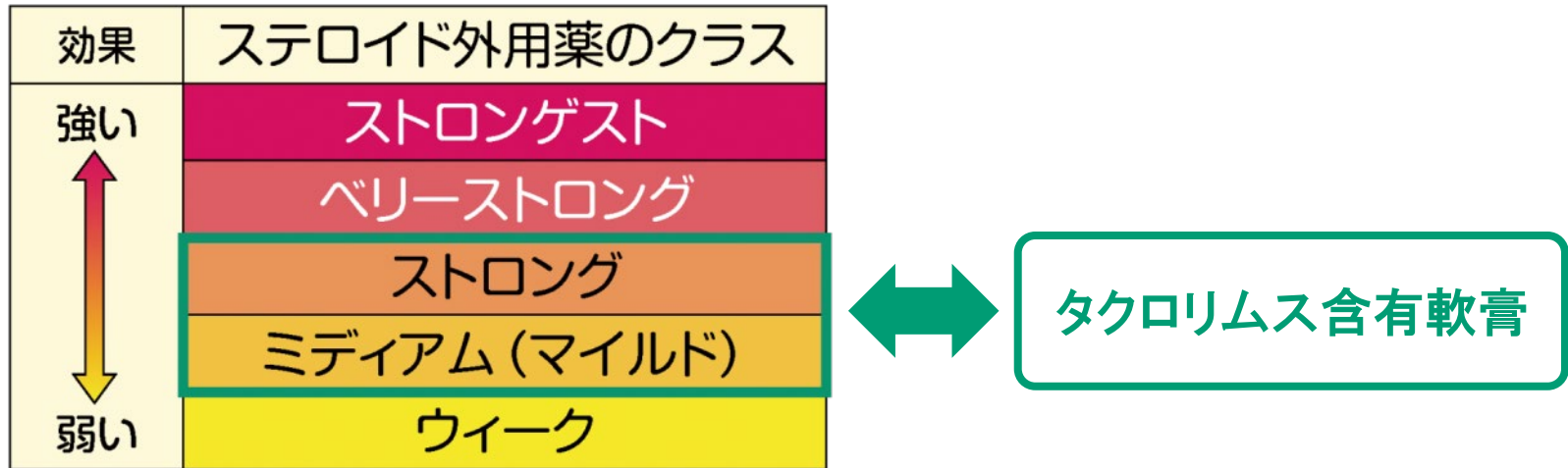


# タクロリムス含有軟膏 (プロトピック®)

## (推奨度1、エビデンスレベルA)

ステロイド外用薬とは別の機序で炎症細胞を抑える

炎症をおさえる効果はミディアム (マイルド) ~  
ストロングクラスのステロイド外用薬と同じくらい



肥満細胞 (ヒスタミンなどの痒み物質を産生)  
神経細胞 (痒みを知覚)



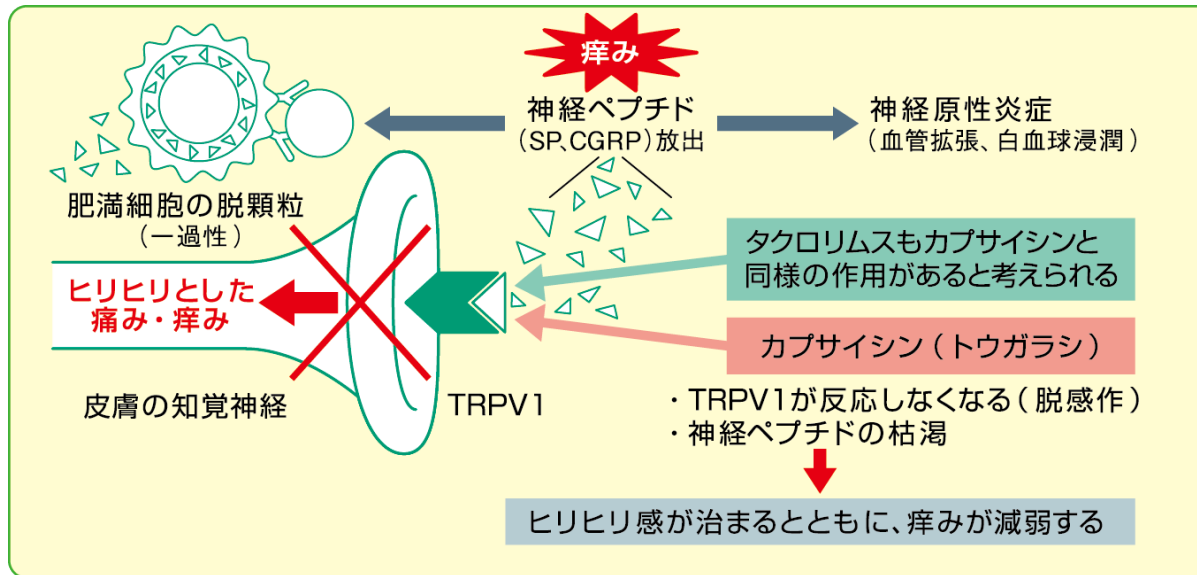
タクロリムス軟膏は、直接作用して直接「痒み」に効く

# タクロリムス軟膏使用開始時の刺激感発症メカニズム

プロトピック軟膏の刺激感は、トウガラシ成分であるカプサイシンと同様に、知覚神経終末に存在するTRPV1 (transient receptor potential V1) に作用し、サブスタンスPなどの神経ペプチドを遊離させて生じる (一過性)



TRPV1の脱感作と神経ペプチドの枯渇により、刺激感は徐々に軽減<sup>2) 3)</sup>

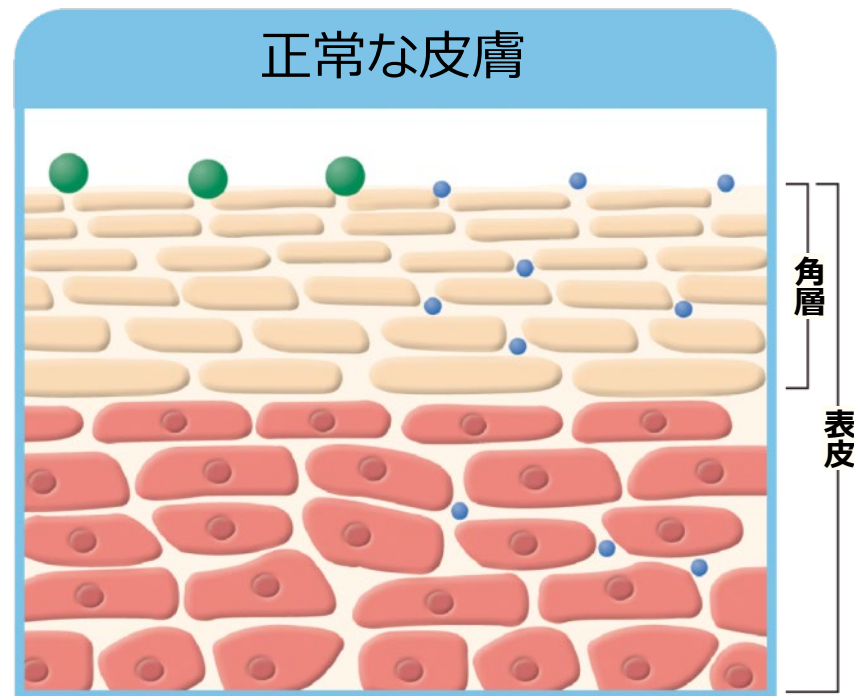
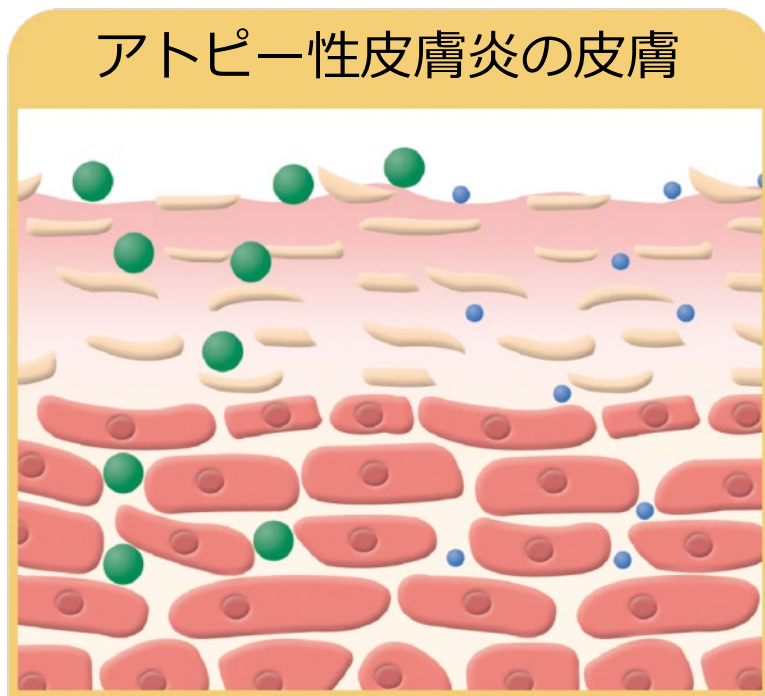


最初は刺激感がありますが、たいていは1週間程度で治まり、効果が出てきますよ



東京大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授 佐藤 伸一 先生

# タクロリムス含有軟膏（プロトピック®）



● タクロリムス軟膏 ● ステロイド外用薬

プロトピック軟膏の有効成分は粒が大きいので正常な皮膚からはほとんど吸収されない：病変部ターゲットのお薬

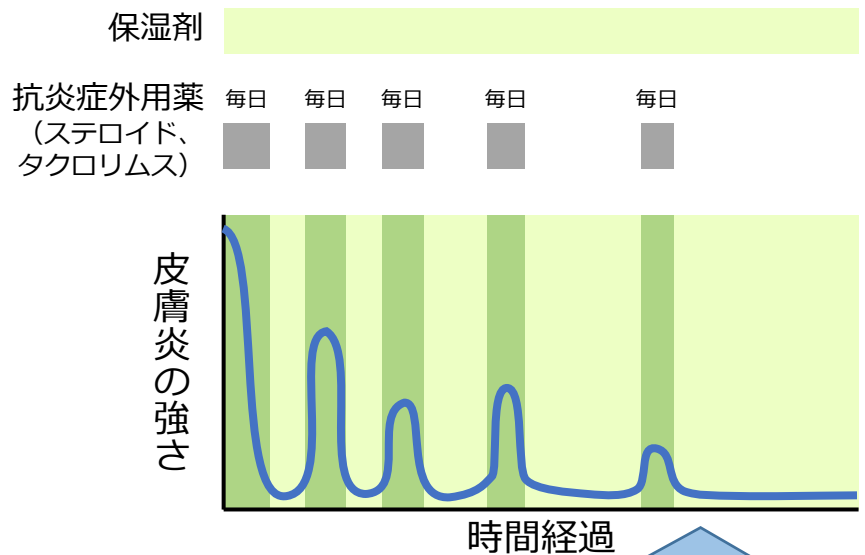
**\*今更ですが、  
NSAIDs軟膏は推奨されません！**

**特に小児アトピー性皮膚炎に頻用されて来た  
ブフェキサマク製剤（アンダーム軟膏®）は、  
接触皮膚炎のリスクが高すぎて、販売中止**

# 外用療法

## リアクティブ療法

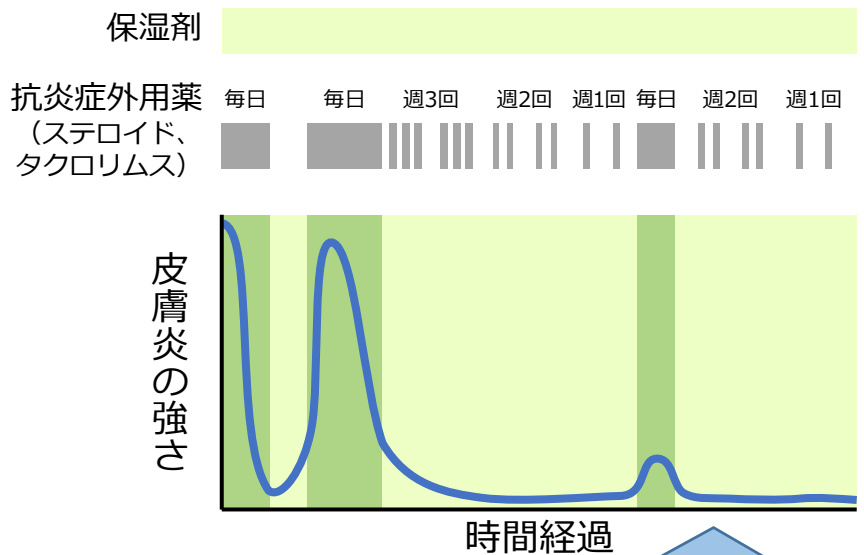
ステロイド外用薬・タクロリムス外用薬を炎症があるところに塗布する



再燃までの期間が延びる  
再燃の程度も弱まる

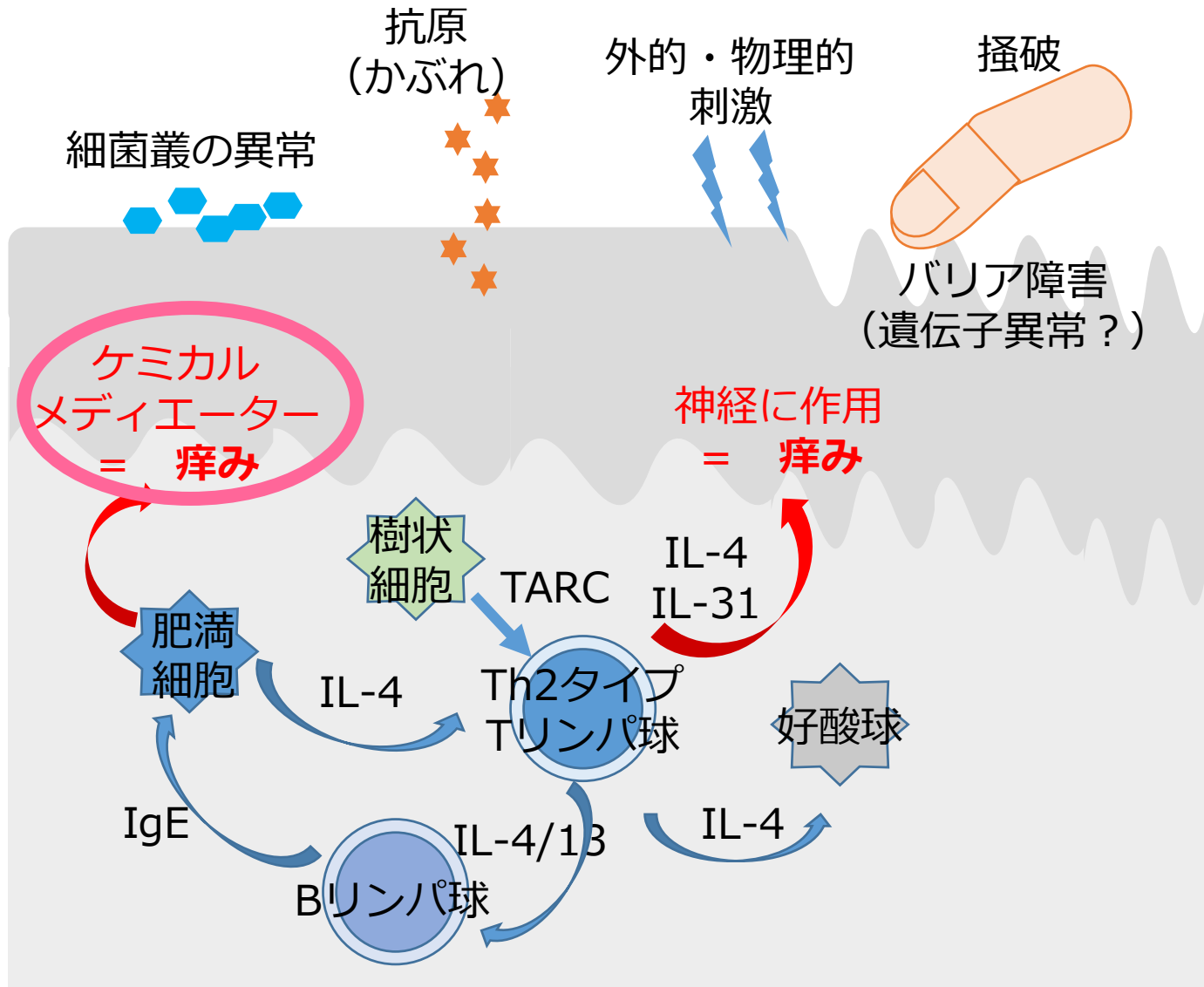
## プロアクティブ療法

症状が軽くても今まで発疹が出たところ全体に、ステロイド外用薬・タクロリムス外用薬を週に3~2~1日は塗布する



再燃させない

# アトピー性皮膚炎の病態



# 全身投与の治療薬

## 抗ヒスタミン薬

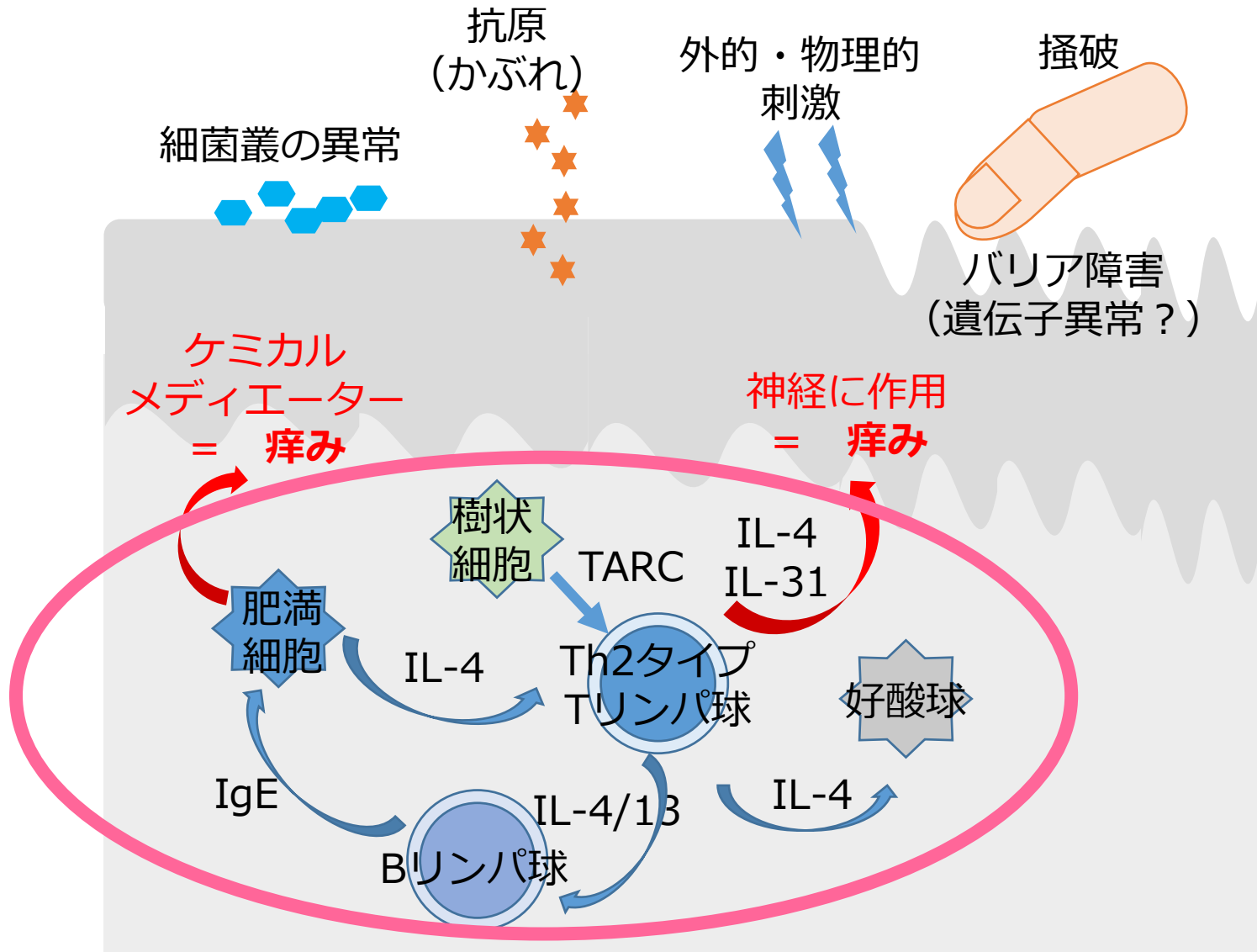
### (推奨度1、エビデンスレベルB)

アトピー性皮膚炎の痒みメカニズムは多様であるため、  
そのごく部分的な機構にのみ作用する抗ヒスタミン薬は、  
効果は不確定で、エビデンスはない  
(蕁麻疹には特効薬)

**抗ヒスタミン薬内服単独での治療は推奨されない**



# アトピー性皮膚炎の病態



# 全身投与の治療薬

## ステロイド内服

エビデンスなし

長期間の内服による重篤な全身的副作用を鑑みて、  
推奨されない  
(使うならば短期間)

# 全身投与の治療薬

## シクロスポリン（ネオーラル®）内服

### （推奨度2、エビデンスレベルA）

タクロリムスと同様、カルシニューリン阻害薬  
炎症細胞（特にTリンパ球）の活性を抑える  
痒みにも効く  
保険適応（2008年10月～）

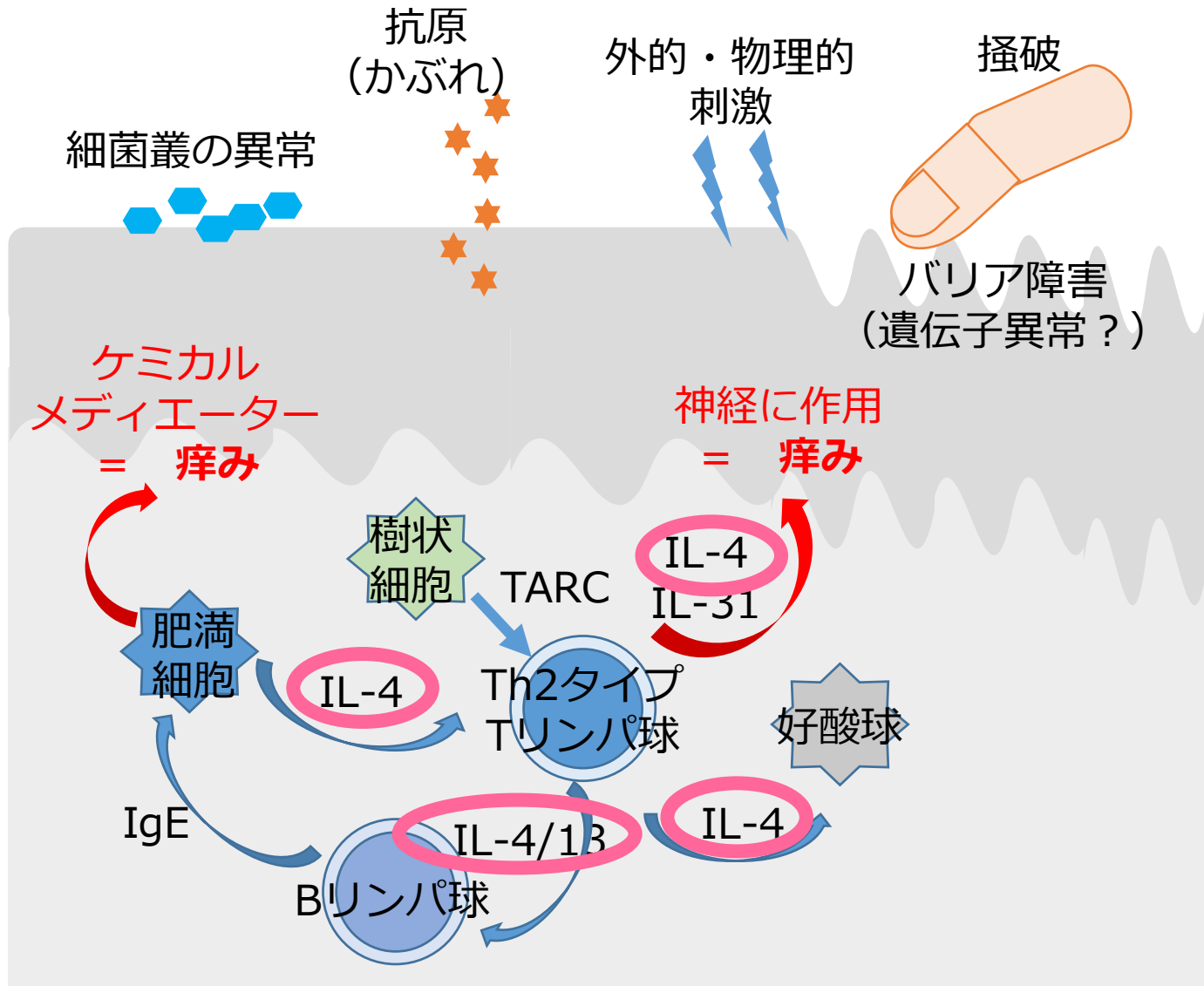
<副作用>

「免疫抑制剤」 = 易感染性

代謝・排泄のため、腎臓に負担がかかる  
= 定期的な血液検査と休薬期間（アトピー性皮膚炎に保険適応のあるプロトコールでは、12週→2週の休薬）が必要

→ **最重症の症例限定**

# アトピー性皮膚炎の病態



# 全身投与の治療薬

## デュピルマブ（デュピクセント®）皮下注射

アトピー性皮膚炎初の生物学的製剤 2018年4月保険適応

Type2サイトカインIL-4とIL-13の受容体が標的

中等症（EASI 16以上）の症例

<副作用>

ほぼない：易感染性もない

（アトピー性皮膚炎患者では）結膜炎が出る人がいる：病態不明

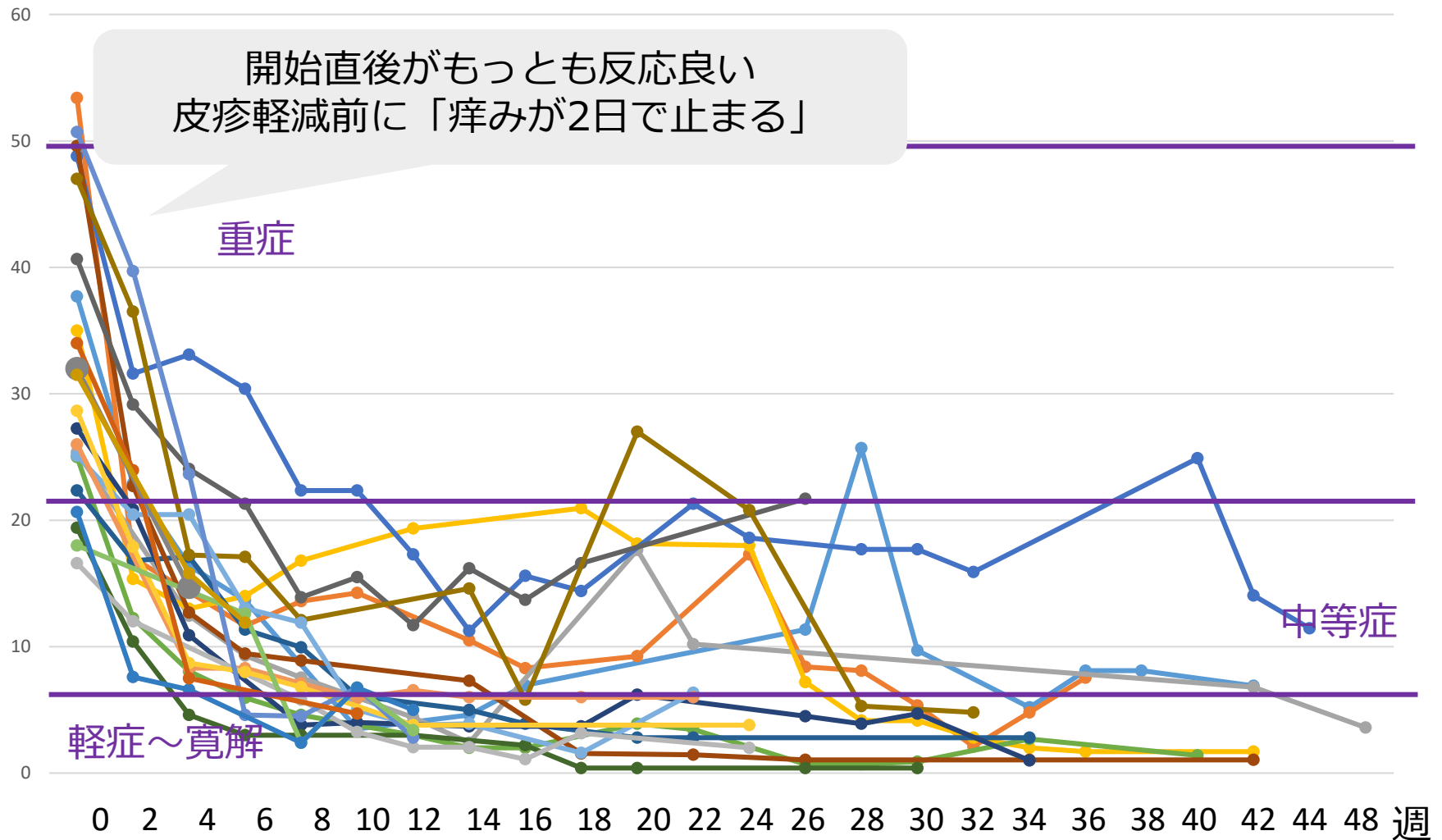
ネックは、2週間ごとの皮下注射（自己注射可）

+費用

+今のところ15歳以上にのみ適応

# 筑波大学皮膚科アレルギー外来のデュピクセント投与症例

## : EASIの推移



## ほかには・・・

**紫外線療法**：アトピー性皮膚炎に限らず、炎症性皮膚疾患に用いられる一方、紫外線でバリア機能低下を起こす危険もある

**漢方**：エビデンスはない

**消毒（ポビドンヨードや次亜塩素酸）**

：黄色ブドウ球菌がアトピーの原因？

→確かに細菌叢の異常はあるが、

消毒にはエビデンスなし

# アトピー性皮膚炎の治療のポイント

- ✓ 患者との治療目標の共有
- ✓ 生活指導（悪化要因の除去）
- ✓ 外用指導（保湿も抗炎症剤も）
- ✓ **エビデンスのある治療で、信頼に答える！**  
(これから他の生物学的製剤やJAK阻害薬も上梓される予定)