

第32回小児保健セミナー 子どものアレルギー疾患の行方—現状と展望—

アトピー性皮膚炎

福 家 辰 樹 (国立成育医療研究センター生体防御系内科部アレルギー科)

I. はじめに

アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis: 以下, AD) は寛解, 増悪を繰り返し, 強い掻痒を伴う湿疹を主病変とする慢性炎症性皮膚疾患です^{1,2)}。ADの小児期全体における疾患有病率は10~20%とされ³⁾, いまや世界的な public health problem として捉えられています。さらにADは, 痒み, 掻爬, 生活制限によるストレスや, 美容面, 経済面での問題などにより, 患者や家族のQOLを著明に低下させることが明らかとなっており⁴⁾, 小児期の患者に接する機会のあるプライマリケア医にとって, この疾患に関する正しい評価と効果的なマネージメントや, 専門医を紹介する適切な時期を理解することは大変重要です。

本稿では, ADの診断や重症度評価, 治療を中心に, 経皮感作の概念, 喘息や食物アレルギー発症のハイリスクであるフィラグリン遺伝子に関する知見, さらに治療では中等症から重症の患者に対する湿疹再燃予防としてプロアクティブ療法に関してなど, 最近の話題を交えて概説します。

II. ADの診断

ADはさまざまな臨床像を示し, 病態には未だ解明されない点があることから, その診断基準においても国内, 海外を含めて複数存在します。しかし, ADに早期に介入しアドヒアランスを高めるためにも, 適切な診断は重要です。

海外の診断基準では掻痒または痒疹を第一義に挙げ, 皮疹の性状または要素, 分布, 慢性・反復性経過, アトピー素因の有無が基本項目となり, 発症時および現在の年齢, 年齢による細分類, 罹病期間などを含む

ものもあります。鑑別診断を組み込んだものもあり, 診断の感度は上がりますが, より高度な診断力が要求されます。以下, 小児科医として知っておきたい診断基準をいくつか紹介します。

1. Hanifin & Rajka 基準

古くは1970年頃, いくつかの診断基準が乱立し, 疾患概念の普及と病態解明の進歩とともに統一された診断基準の策定の機運が進み, その大きな礎となったのが1980年に発表されたHanifin (皮膚科医, アメリカ) とRajka (皮膚科医, ハンガリー) の診断基準です⁵⁾。

痒疹, 年齢別に特徴的な皮膚の形態と分布, 慢性の経過, アトピー素因の4つを基本項目とします。すべての年齢を対象とし, 23の副項目には病態, 皮膚所見・分布, アトピー素因の具体例, 悪化の誘因, 合併症, 発症年齢などが含まれます。一方で, その個々については発症頻度が高いものから稀なもの, 今日ではあまり見られないものまでさまざま, また年齢によって頻度が異なるものが混在しているのが難点です。しかし今日のAD診断基準の基本となるものでもあるため知っておく必要があります。

2. 日本皮膚科学会・アトピー性皮膚炎診療ガイドライン¹⁾

初版は1994年, 最新版は2016年で, すべての年齢を対象としています。掻痒, 特徴的皮疹の分布, 慢性・反復性経過の基本項目はHanifin & Rajka基準と変わりませんが, 「左右体側性」の明記, 「慢性」の期間を明記し (特に乳児), 皮疹の性状, 部位, 特に乳幼児期における記載, また鑑別診断の記載も詳細であり, アトピー素因を参考項目とした点が異なります。

Ⅲ. AD の重症度分類

診断基準と概ね重なる部分は多いのですが、皮疹の面積や QOL をより重視する点、チェックリストやスコア化などが加わる点が異なります。

1. SCORing of Atopic Dermatitis (SCORAD)⁶⁾

1993年, European Task Force によって発表された, スコア化による重症度評価法です。皮疹の部位と面積, 性状別の重症度, および掻痒, 睡眠といった自覚症状など AD に関する主要な要素が広く含まれ, 本邦, 海外を問わず広く使用されています。なお, 2 歳以上と 2 歳未満で評価を分けています。

2. The Eczema Area and Severity Index (EASI)⁷⁾

従来皮膚科領域で使用されていた乾癬の重症度分類 (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) を元に 2001年, Hanifin らのグループが発表しました。大きく 4 ケ所ごとに, 皮疹の性状別 (4 種類) の重症度 (4 段階) を加味してスコア化し, さらにそれらを総計するものです。7 歳で評価を分けている特徴があり, 罹患面積の分類が細かく最終的な計算の手間があります。

3. Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)⁸⁾

2004年, Williams らのグループが発表した評価法で, 7 項目につき 5 段階の罹患日数の総和を計算します。皮疹の評価においてはその性状の表記法が平易で, 罹患面積を図る手間もなく, 簡単な足し算でスコア化できます。対象は全年齢で, 評価期間 (最近 1 週間) を考慮している特徴もあります。

4. 厚生労働科学研究班による重症度の目安^{1,9)}

皮疹の性状は, 大きく「軽度」と「強い炎症」の 2 分類, 面積の評価も 3 段階 (10% 未満, 10% 以上 30% 未満, 30% 以上) のみで, おそらくもっともシンプルで簡便な重症度分類と思われ, 主に本邦で用いられるものです。

その他, より QOL を重視した重症度分類も数多く報告され, 日本語版も作成されています¹⁾。

Ⅳ. 血液検査による AD のマーカー

AD の診断や重症度評価に用いられる血液検査所見はあくまで参考ですが, その病態にかかわる有用なバ

イオマーカーが同定されており, 臨床の現場において AD の診断や病勢評価として活用することができます。

1. AD の診断に用いられるバイオマーカー

現在のところ AD を診断するうえで特異的なマーカーはなく, 診断の参考所見であるアトピー素因を確認するための種々の検査が行われるのみです。一般的には, 血清総 IgE 値, アレルゲン特異的 IgE 抗体価, 末梢血好酸球数, 血清 LDH 値, および皮膚テストが頻用されています。

2. AD の重症度判定に使用されるバイオマーカー

研究レベルでは, 好酸球や肥満細胞由来の種々の蛋白, ケモカイン, 線維化関連物質, 接着分子, サイトカインなどが AD の病勢に関与することが判明しつつあります。

一般臨床では, 前期の末梢血好酸球数, 血清 LDH 値, および血清 TARC 値, 血清総 IgE 値が有用かつ頻用され, 前 3 者は 1 ~ 2 か月で変動する短期的マーカー, 血清総 IgE 値は 6 ~ 12 か月で変動する長期的マーカーと位置づけられます。血清 TARC は IFN γ , TNF α により活性化された樹状細胞, 血管内皮細胞, 線維芽細胞から誘導されるケモカイン (CCL17) で, Th2 細胞や一部の制御性 T 細胞の血管壁への細胞接着を強化し, 血管外への遊走を促す作用があります。近年, 一般臨床で広く活用されている AD の重要なバイオマーカーで, 重症度, 病勢と関連する¹⁰⁾ため治療効果評価に有効です¹¹⁾。ただし, 高値例, 特に Th2 サイトカインが関与する他の疾患 (水痘性類天疱瘡, 皮膚リンパ腫, DIHS など) でも上昇するため注意が必要であり, 病勢があっても TARC が低値の AD 例が存在するため, その値のみならず総合的な評価をする必要があります。

Ⅴ. AD の治療～スキンケア

AD の治療は, ①薬物療法, ②スキンケア, そして③原因悪化因子の除去の 3 つが柱となっています。AD の欧米および本邦のガイドラインを比較して見ると, スキンケア, つまり入浴・シャワー浴に関してはエビデンスレベルや推奨度は低いものの, どのガイドラインも概ね推奨する記載がなされています。

1. 石けんについて

ADの悪化因子である汚れ、食物などのタンパク質成分、油性物質、ダニの死骸や糞便に含まれるセリンプロテアーゼなどを適切に落とすためには石けんによる洗浄が必要と考えられます。しかし一方で、石けんの使用に関しては各ガイドラインでばらつきが大きく、例えば米国アレルギー学会のガイドライン¹²⁾では、itch-scratch cycleのトリガーとなるので避けるべきだと記載されていますが、2014年の米国皮膚科学会のガイドライン¹³⁾では中性から弱酸性、低アレルギー性、無香料の“non-soap cleanser”を限定的に使用することに関しては推奨する記載となっています。日本アレルギー学会のガイドライン¹⁾でも石けんの使用を推奨する記載がなされていますが、海外の文献を見ると、“soap”と“cleanser”などの合成洗剤は別表記されており、いわゆる soap は動植物由来の油脂からなる脂肪酸ナトリウム塩、カリウム塩です。pHが高いこと、硬水で洗い流した時にすすぎにくいこと、泡が残しやすいなどの欠点があり、この弱点を補うために合成界面活性剤を含む synthetic detergent が開発された¹⁴⁾とあります。本邦では石けんや洗浄剤の言葉の明確な使い分けはされておらず、‘石けん’、‘soap’に対する認識は純粋な石けんのみと捉える医師がいる一方、synthetic detergent を含めたあらゆる洗浄剤と捉える医師もあり、医師間でも違いがみられます。また石けんの使用環境（水の硬度、使用方法）が欧米とは異なることから、日本での‘石けん’使用に関しては海外のガイドラインを鵜呑みにせず、独自に考える必要があるでしょう。

2. 保湿剤について

保護剤を含めた保湿剤に求められる作用は、角質柔軟化作用、バリア機能増強作用、保湿増強作用があり、個々の保湿剤によって特徴がみられます。

保湿剤を急性期にステロイド外用薬と併用することの有効性としては Grimalt ら¹⁵⁾が、寛解維持における保湿剤の有効性に関して川島ら¹⁶⁾により報告されるなど、保湿剤の有効性に関しては多数の報告がみられ、ガイドライン間でエビデンスレベルや推奨度にばらつきはみられるものの、使用を推奨する記載がなされています。しかし、塗布回数やタイミングに関するエビデンスは乏しく、抗炎症薬と保湿剤の塗布順序についてもガイドラインで明確な記載はみられず、医師によ

り意見が分かれるところです。

保湿剤の塗布のタイミングとしては、入浴後の皮膚の角質水分量の経時的変化から、入浴後なるべく早い時間での塗布を指導されていることが多く¹⁷⁾、野澤ら¹⁸⁾は健康成人を対象に、40度で20分間の入浴1分後と60分後に保湿剤を14日間連続塗布し角質水分の変化量を測定しています。その結果入浴後1分後の塗布の方が高い傾向を認めるものの、有意差は認められなかったと報告しています。

VI. ADの治療～抗炎症外用薬

ADの薬物療法は、ステロイドおよびタクロリムスの外用薬塗布が中心となり、ごく軽症を除いて急性期治療においてこれら外用薬は欠かせない存在です。急性期の治療が成功し湿疹が消失した後は、湿疹の再燃を防ぐため残り2つの柱である日常的なスキンケアと原因悪化因子の除去を寛解期にも続けるのが一般的です。最近ではさらにこれらの治療に加えて寛解期にプロアクティブ療法が効果的であることが報告され¹⁹⁾、各国のガイドラインにも記載されるようになりました²⁰⁾。

1. 「プロアクティブ療法」とは

プロアクティブ (proactive) とは reactive を対義語とする形容詞で、先を見越した、事前に行動を起こしたという意味を持っています。つまりプロアクティブ療法とは、湿疹が出現する前から抗炎症薬を先に塗布して予防を開始するという治療です。本邦では2009年に「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」で初めて記載されるようになり²¹⁾、「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2015」には「外用ステロイド（週1～2回）あるいはタクロリムス軟膏外用（週2～3回）を以前に皮疹のあった部位に外用を続けることで再燃を予防できる」と記載されています²²⁾。

2. 「プロアクティブ療法」のエビデンス

小児を対象とした研究は6試験の報告があり、4試験はステロイド外用薬を用いた16～20週の試験でいずれも週2回の外用で再発率が予防できたとしており、2試験はタクロリムス軟膏外用を用いており、週3日を40週と週2日を12か月という長期間にわたってその効果を示しています。対象としてはいずれも中等症以上の症例で、多くは湿疹の再発例を対象としていまし

た。また年齢は乳幼児を対象にしている試験もあり、必ずしも学童期以降とは限りません。副作用に関しては、報告をしていない1試験を除いて、プラセボ群と比較してステロイド群やタクロリムス軟膏群で副作用の出現率が高くなるような試験はありませんでした。

なお忘れてはならないもっとも重要な点として、環境調整や保湿スキンケアが不十分であると抗炎症外用薬を使っても十分な効果が上げられません。ステロイド外用薬の副作用を避け、最小限の使用で最大の効果を上げるためには、こうした患者教育が不可欠です。なお容易に皮疹が消失しない重症例は、すみやかに専門医への紹介を考慮すべきであると考えられます。

VII. AD と食物アレルギーの関係

1. 食物アレルギーのリスクとしての AD

AD 患者における食物摂取後の即時型過敏反応については、Sampson らが1980年代に報告²³⁾し、以来食物アレルギーと AD の因果関係が議論され、AD の発症予防や治療としての「食物除去療法」の効果が検討されましたが²⁴⁾、近年は否定されています。

その一方で、2003年に Lack らは出生コホート研究においてピーナッツアレルギーと湿疹が正相関し、特に皮膚炎が重症であることやピーナッツオイルを含むスキンケアを行うことがそのリスクであると報告し²⁵⁾、これらの観察研究から経皮的な感作ルートの存在が示唆されました。さらに2008年には Du Toit ら²⁶⁾により、乳児期にピーナッツを摂取することが少ない英国では、8割以上が乳児期から摂取するイスラエルと比較しピーナッツアレルギーの発症率が約10倍高いことが報告され、“Dual-allergen exposure hypothesis”の概念が発表されました²⁷⁾。これら仮説の登場と時期を同じくして、フィラグリン遺伝子（以下、*FLG*）変異を代表とするバリア機能が破壊された皮膚からの経皮的なアレルギー感作が注目される時代が到来しました。

2. *FLG* 変異

フィラグリンは、皮膚表皮バリア機能において重要な分子の1つであり、最初の報告²⁸⁾である2006年以降、AD 患者における *FLG* 変異の頻度が次々と報告され、AD のもっとも強力な発症リスクとして脚光を浴びました。角層細胞は硬いケラチン線維束とそれを埋めるフィラグリンを主成分とする物質から形成され、プロ

フィラグリンは表皮のケラトヒアリン顆粒の重要な構成要素であり、角化の過程でフィラグリン分子となりケラチンとともに角化細胞内を満たします。フィラグリンはプロフィラグリンが切断することによって作られ、1つのプロフィラグリンが10以上のフィラグリン分子となりますが、*FLG*（プロフィラグリンをコードする遺伝子）の変異によって、プロフィラグリン蛋白が欠損、あるいは著明に減少するとケラトヒアリン顆粒の形成不全を来し、顆粒層の消失、あるいは菲薄化、正常の角化過程の障害が起こります²⁹⁾。*FLG* 変異は AD 発症のリスクを増すばかりでなく、喘息発症との相関があることが疫学調査で証明されており、気道には存在しないため皮膚感作からアレルギーマーチへと進展することが予想され、*FLG* 変異は経皮感作のリスクでもありと考えられています。

FLG 変異について、2009年の湿疹と喘息に関するメタアナリシス³⁰⁾の中で、湿疹を有する場合の喘息リスクは3.29倍（95% CI：2.84～3.82）であるのに対して、湿疹がない場合の *FLG* 変異は喘息のリスクにはならないことが報告され、皮膚炎を通して経皮的に新たなアレルギー感作を生み出す可能性が示唆されましたが、食物アレルギーにおいても *FLG* 変異を有する場合、負荷試験で診断されるピーナッツアレルギーの発症率は OR 5.3で有意に増加すると症例対照研究³¹⁾で報告されています。

一方で、高温多湿な石垣島のコホート研究からの解析では、AD 群と非 AD 群で *FLG* 変異に差は認めず、必ずしも *FLG* 変異が AD になりやすいわけではないことが報告されています³²⁾。*FLG* 変異だけでアレルギー疾患が発症するわけではなく、その発症には環境要因や免疫学的な素因が複雑に絡み合っていると考えられます。近年の Tsakok ら³³⁾による AD の存在に対する食物アレルギーの時間的關係に関するシステマティックレビューの結果、例えば鶏卵への感作は AD が先行すると4.73～12.76倍にリスクが増すと報告され、また Flohr らによる大規模コホート研究³⁴⁾において3か月乳児における湿疹の重症度が食物への感作のリスクを増大させるなど報告され、皮膚の炎症、つまり皮膚バリア機能破綻だけではなく、AD の存在（つまり皮膚の Th2タイプの炎症巣）が、食物アレルギー感作リスクを顕著に増加させると考えられています³⁵⁾。

VIII. 皮膚スキンケアによる予防アプローチの効果

このように近年, 食物アレルギーのリスク因子として食物の経口的曝露よりも経皮的曝露に焦点が当てられ, 感作といえば経皮感作が盛んに議論される時代となりました。そこでこの角層バリア障害を早期に修復することが後の感作を予防することに繋がるかも知れないという期待がなされる中, 生後早期から保湿剤によるスキンケアを行い, ADを予防できる可能性についてわが国³⁶⁾と英国³⁷⁾から報告されました。

Horimukai ら³⁶⁾はハイリスク(両親もしくは同胞にADの既往がある)新生児118名を対象とし, 生後1週間以内に介入群59名(大手メーカー乳液タイプの保湿剤を毎日全身に1日1回以上塗布)と, 対照群59名(部分的にのみワセリン塗布)にランダムに割り付けし, 生後32週までのAD累積発症率を評価しました。結果, 介入群においてAD累積発症率が32%有意に抑制され(図1: log-rank test, $p=0.012$), さらに介入群と対照群で生後32週の卵白感作率には有意差がみられなかったものの, ADを発症した群と発症しなかった群で比較すると, AD発症群では卵白感作率が有意に高率でした(図2: オッズ比2.86, 95% CI: 0.28~0.9)。また, 同時に英米から³⁷⁾ハイリスクの生後3週間以内の乳児を保湿剤全身塗布群と非塗布群に割り付け, 保湿剤塗布群では55名中12名(21.8%)と, コントロール群53名中23名(43.4%)と比較し, 生後6か月のAD累積発症率を半減させた報告もあります(相対危険度0.50, 95% CI: 0.28~0.9)。残念ながら食物アレルギーの発症予防効果は証明されていないものの, 湿疹ありと判断された乳児では32週時点での卵白は

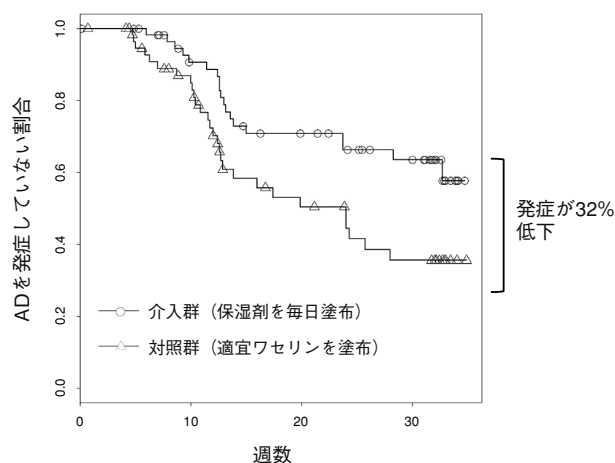


図1 アレルギーハイリスク児に出生直後から保湿剤を塗る効果(文献³⁶⁾より一部改変)

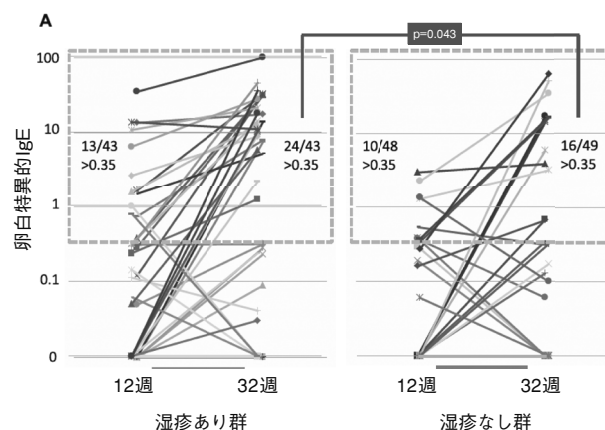


図2 12週と32週時点におけるアレルギー感作(文献³⁶⁾より一部改変)

オッズ比2.86で感作されやすいことが示されました。また Kelleher らは, 出生時のバリア機能障害が2歳時の皮膚プリックテスト, 食物負荷試験で評価した食物アレルギーの予測因子となるか検討し, ADの発症がなくても水分蒸散量が対象者中の上位1/4にあると60%で食物アレルギーが発症することを示しましたが(オッズ比3.5, 95% CI: 1.3~11.1; $p=0.04$)^{38,39)}, 同様の報告は本邦からもなされ⁴⁰⁾, 臨床的なADがなくとも乳児期の皮膚バリア機能障害は食物アレルギーのリスクであることも示唆されています。

なお, ADに対する積極的な治療と寛解維持を目指すスキンケアがアレルゲン感作や後のアレルギーマーチを減ずる可能性については, 残念ながら現在のところ明確なエビデンスは示されていません。小児期の中等症から重症ADを対象とした小規模RCT⁴¹⁾によると, プロアクティブ療法を行い, 1年間寛解状態を継続することでダニ特異的IgEの感作率を低減させる可能性が示されました。今後の課題として, 慢性皮膚炎を呈する乳児に対し早期からの抗炎症外用薬による治療介入が, その後の食物アレルギー, さらに喘息・鼻炎といったアレルギーマーチを防ぐ(つまり二次予防 secondary prevention)か否かについての臨床的データの構築が期待されることです。

文 献

- 1) 加藤則人, 佐伯秀久, 中原剛士, 他. 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 (2): 121-155.
- 2) Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis

- and treatment of atopic dermatitis in children and adults : European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy* 2006 ; 61 : 969-987.
- 3) Hanifin JM, Reed ML. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. *Dermatitis* 2007 ; 18 : 82-91.
- 4) Alanne S, Nermes M, Soderlund R, et al. Quality of life in infants with atopic dermatitis and healthy infants : a follow-up from birth to 24 months. *Acta Paediatr* 2011 ; 100 : e65-70.
- 5) Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. *Acta Dermatovener (Stockholm) Suppl* 1980 ; 92 : 44-47.
- 6) Severity scoring of atopic dermatitis : the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993 ; 186 : 23-31.
- 7) Hanifin JM, et al. The eczema area and severity index (EASI) : assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol* 2001 ; 10 : 11-18.
- 8) 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.
- 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2008. 厚生労働科学研究 2008.
- 10) 藤澤隆夫, 他. 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. *日本小児アレルギー学会誌* 2005 ; 19 : 744-757.
- 11) 天野雅史, 南部光彦. 小児のアトピー性皮膚炎と血清 TARC 値との関連性について : 当院小児科症例での検討. *天理医学紀要* 2010 ; 13 : 39-47.
- 12) Schneider L, et al. Atopic dermatitis : A practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2013 ; 131 : 295-299.
- 13) Eichenfield LF, 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.
- 14) Hanifin JM, et al. Effects of a low-potency corticosteroid lotion plus a moisturizing regimen in the treatment of atopic dermatitis. *Curr Ther Res* 1998 ; 59 : 227-233.
- 15) Grimalt R, et al. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis : a randomized controlled study. *Dermatology* 2007 ; 214 : 61-67.
- 16) 川島 眞, 他. 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. *日本皮膚科学会雑誌* 2007 ; 117 : 1139-1145.
- 17) 九州大学医学部皮膚科学教室. アトピー性皮膚炎についていっしょに考えましょう. <http://www.kyudai-derm.org/atopy/>
- 18) 野澤 茜, 他. 保湿剤の効果に及ぼす入浴と塗布時期の関係. *日本皮膚科学会雑誌* 2011 ; 121 : 1421-1426.
- 19) Schmitt J, et al. 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.
- 20) Mohan GC, Lio PA. Comparison of Dermatology and Allergy Guidelines for Atopic Dermatitis Management. *JAMA Dermatol* 2015 ; 151 : 1009-1013.
- 21) 古江増隆, 他. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌* 2009 ; 119 : 1515-1534.
- 22) 一般社団法人日本アレルギー学会アトピー性皮膚炎ガイドライン専門部会. アトピー性皮膚炎の基本治療の概要. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2015. 東京 : 協和企画, 2015 : 47-51.
- 23) Sampson HA. Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983 ; 71 : 473-480.
- 24) Cant AJ, Bailes JA, Marsden RA, et al. Effect of maternal dietary exclusion on breast fed infants with eczema : two controlled studies. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986 Jul 26 ; 293 (6541) : 231-233.
- 25) Lack G. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 977-985.
- 26) Du Toit G, Katz Y. Early consumption of peanuts

- in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 122 : 984-991.
- 27) Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 121 : 1331-1336.
- 28) Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 337-342.
- 29) 坂部純一, 山口隼人, 福家辰樹, 他. アトピー性皮膚炎患者におけるフィラグリン遺伝子変異と手掌皸 充進・尋常性魚鱗癬との関連. *日小皮会誌* 2014 ; 33 (2) : 127-131.
- 30) Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma : robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009 ; 123 (6) : 1361-1370.
- 31) Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 127 : 661-667.
- 32) Sasaki T, Furusyo N, Shiohama A, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are not a predisposing factor for atopic dermatitis in an Ishigaki Island under subtropical climate. *J Dermatol Sci* 2014 ; 76 : 10-15.
- 33) 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.
- 34) Flohr C, Perkin M, Logan K, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol* 2014 ; 134 : 345-350.
- 35) Matsumoto K, Saito H. Epicutaneous immunity and onset of allergic diseases-per-“eczema” tous sensitization drives the allergy march. *Allergol Int* 2013 ; 62 : 291-296.
- 36) Horimukai K. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014 ; 134 : 824-830. e6.
- 37) Simpson EL. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014 ; 134 : 818-823.
- 38) Kelleher M. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2015 ; 135 : 930-935. e1.
- 39) Kelleher MM. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2016 ; 137 : 1111-1116.
- 40) Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. *Allergol Int* 2016 ; 65 : 103-108.
- 41) 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.