



# Atopic Dermatitis: From Guideline to Practical Approaches

## การะเกด จันทรวงศ์

### บทนำ

ผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) เป็นการอักเสบของผิวหนังเรื้อรังเป็น ๆ หาย ๆ ที่พบได้บ่อยในเด็ก จัดเป็นภาวะที่สำคัญเนื่องจากส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของทั้งตัวผู้ป่วยเอง และครอบครัว หรือผู้ปกครอง ทั้งยังจัดเป็นภาวะหนึ่งที่เป็นภาระระดับโลก (global burden) โดยผู้ป่วยมักมีประวัติครอบครัว หรือประวัติส่วนตัวเป็นโรคภูมิแพ้ (atopy) ซึ่งประกอบด้วยโรคหอบหืด ภูมิแพ้จมูกอักเสบ และผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง<sup>1,2</sup>

### ระบาดวิทยา

พบได้สูงถึงร้อยละ 15-20 ในเด็ก โดยประมาณร้อยละ 60 จะเริ่มมีอาการก่อนอายุ 5 ปี อุบัติการณ์ของโรคจะลดลงเมื่ออายุมากขึ้น ในผู้ใหญ่พบประมาณร้อยละ 10 อย่างไรก็ตาม ความชุกของผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในภาพรวมมีแนวโน้มสูงขึ้นจากในอดีต ทั้งนี้อาจเนื่องจากผู้ปกครองมีความตื่นตัวเกี่ยวกับการสังเกตอาการของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง และผู้ป่วยมีการสัมผัสกับสารที่ทำให้เกิดอาการกำเริบมากขึ้น เช่น มลภาวะทางอากาศ และสารก่อภูมิแพ้ในอากาศ (aeroallergen)<sup>3</sup>

## พยาธิกำเนิด

ผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเกิดจากปัจจัยหลายอย่างร่วมกัน ได้แก่ พันธุกรรม (genetic predisposition) ความผิดปกติของปราการผิว (epidermal barrier dysfunction) การตอบสนองของภูมิคุ้มกันผิดปกติ (immune dysregulation) และความผิดปกติของจุลชีพบนผิวหนัง (skin microbiome abnormalities) โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

### 1. พันธุกรรม

ปัจจัยทางพันธุกรรมมีผลอย่างมากต่อการเกิดโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง โดยพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 70 จะมีประวัติการเป็นโรคของคนในครอบครัว การที่บิดาหรือมารดาของผู้ป่วยเป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง จะทำให้ลูกมีโอกาสเป็นโรคได้มากกว่าคนทั่วไป 2-3 เท่า และกรณีที่ทั้งบิดาและมารดาเป็นโรค โอกาสที่ลูกจะเป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังจะสูงกว่าคนทั่วไป 3-5 เท่า<sup>4</sup>

การกลายพันธุ์ของยีน filaggrin (*FLG*) ซึ่งอยู่บนโครโมโซม 1q21.3 ถือเป็นปัจจัยที่สำคัญที่นำไปสู่โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง โดยเฉพาะผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่เริ่มเป็นตั้งแต่วัยเด็ก (early-onset; อายุน้อยกว่า 2 ปี) สามารถพบการกลายพันธุ์แบบ loss-of-function ในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังได้ตั้งแต่อายุ 5.6-31.5 ขึ้นกับการศึกษาในแต่ละเชื้อชาติ โดยพบในคนผิวขาวมากกว่าคนผิวดำและคนเอเชีย การกลายพันธุ์ของยีน *FLG* ส่งผลต่อการสร้างโปรตีน filaggrin ซึ่งจะสลายไปเป็นกรดอะมิโนต่าง ๆ เช่น pyrrolidone carboxylic acid (PCA) และ urocanic acid (UCA) ซึ่งเป็น natural moisturizing factor (NMF) ที่สำคัญในชั้น stratum corneum

ปัจจุบันพบความผิดปกติทางพันธุกรรมมากกว่า 34 ตำแหน่ง (loci) ที่เกี่ยวข้องกับโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง โดยส่งผลให้เกิดความผิดปกติของปราการผิว การตอบสนองของภูมิคุ้มกันผิดปกติ และความผิดปกติของจุลชีพบนผิวหนัง โดยการกลายพันธุ์ของยีน *EMSY* และ *LRRC32* บนโครโมโซม 11q13.5 เป็นยีนที่ถูกค้นพบว่ามียับยั้งมากในการทำให้เกิดผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในเด็ก รวมทั้งโรคภูมิแพ้อื่น ๆ อีกด้วย<sup>5</sup>

### 2. ความผิดปกติของปราการผิว

ปราการผิวหรือผิวหนังชั้นนอกสุด คือ ชั้น stratum corneum ซึ่งประกอบไปด้วย corneocytes ที่เชื่อมกันด้วยไขมัน (lipid) เปรียบได้กับอิฐ (brick) และปูน (mortar) โดยองค์ประกอบของไขมันในชั้น stratum corneum มีความสำคัญอย่างมากต่อความแข็งแรงของปราการผิว โดยคอเลสเตอรอล (cholesterols), ceramides, และกรดไขมันอิสระ (free fatty acids) เป็นกลุ่มไขมันหลัก ๆ ที่อยู่ที่ผิวหนังชั้นนี้ ในคนที่ผิวปกติ ไขมันเหล่านี้จะมีปริมาณและมีการเรียงตัวที่เหมาะสม แต่ในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ไขมันเหล่านี้จะลดลง โดยเฉพาะ ceramide และมีความยาวของสาย lipid chain ที่สั้นลง ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของปราการผิว ทำให้สารระคายเคือง

(irritants) สารก่อภูมิแพ้ (allergens) และเชื้อโรค (microbes) ผ่านเข้าสู่ผิวหนังได้มากขึ้น และเกิดการสูญเสียน้ำผ่านผิวหนัง (transepidermal water loss, TEWL) มากกว่าปกติ

การที่ปรากฏการผิวทำหน้าที่ได้ไม่สมบูรณ์เกิดได้จากทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม ปัจจัยทางพันธุกรรม ได้แก่ การลดลงของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับ epidermal differentiation (loricrin และ involucrin) และการลดลงของโปรตีนบริเวณ tight junction (claudin-1 และ claudin-23) ซึ่งส่งผลให้การยึดเกาะของเซลล์ในชั้น stratum corneum ไม่แข็งแรง เป็นต้น ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม ได้แก่ อุณหภูมิที่ร้อนหรือเย็นจัด และความชื้นในอากาศที่น้อย เป็นต้น โดยปัจจัยเหล่านี้ส่งผลให้ pH ของชั้น stratum corneum เป็นด่างมากขึ้น จึงทำให้เอนไซม์ protease ทำงานมากขึ้น และเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างไขมัน (lipid synthesis) ที่ผิวหนังทำงานลดลง ดังนั้น ในผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังจึงพบการลดลงของไขมันที่ผิว ซึ่งการลดลง และการมีส่วนประกอบที่เปลี่ยนแปลงไปของ ceramide สามารถพบได้ทั้งบริเวณผิวที่มีผื่นและไม่มีผื่นของผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง<sup>6,7</sup>

### 3. การตอบสนองของภูมิคุ้มกันผิดปกติ

ความผิดปกติของปรากฏการผิวส่งผลให้สารระคายเคือง สารก่อภูมิแพ้ และเชื้อโรค โดยเฉพาะ *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ผ่านเข้าสู่ผิวหนังมากระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ง่ายกว่าคนปกติ โดยเมื่อมีสิ่งกระตุ้น Langerhans cells ที่ผิวหนัง และ dermal dendritic cells ซึ่งเป็น antigen presenting cells จะไปกระตุ้นเม็ดเลือดขาวชนิด T helper 2 (Th2) เกิดกระบวนการอักเสบที่เรียกว่า type 2 inflammatory response คือ Th2 มีการหลั่ง cytokines ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น IL-4, IL-5 และ IL-13 ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิดการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิล (eosinophil) และ immunoglobulin E (IgE) รวมทั้ง IL-31 ซึ่งเป็นสารสำคัญที่ทำให้เกิดอาการคัน นอกจากนี้ การเกายังกระตุ้น innate immunity ทำให้เซลล์ผิวหนัง (keratinocytes) หลั่ง pro-inflammatory cytokines เช่น thymic stromal lipoprotein (TSLP), IL-25, IL-33 และ chemokines ต่าง ๆ ไปกระตุ้น Th2 เช่นกัน นำไปสู่กระบวนการอักเสบในระยะแรก (acute phase) ซึ่งจะพบว่ามี Th2, Th22, และ Th17 จำนวนมาก โดยในเด็กและคนเอเชีย Th17 จะมีบทบาทในกระบวนการอักเสบมากกว่าในผู้ใหญ่และคนขาว นอกจากนี้ cytokines ต่าง ๆ ที่หลั่งโดย Th2 ยังส่งผลให้เซลล์ผิวหนังสร้าง antimicrobial peptides (AMP) เช่น human beta defensin-2 (HBD-2), HBD-3 และ cathelicidin (LL-37) ลดลง จึงเกิดการติดเชื้อที่ผิวหนังได้ง่ายมากขึ้น<sup>8</sup>

ส่วนในระยะหลัง (chronic phase) เซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีบทบาทมาก ได้แก่ Th1, Th2 และ Th17 โดย Th1 มีการหลั่ง interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) ซึ่งนอกจากจะมีฤทธิ์กระตุ้นให้เกิดการหนาตัวของผิวหนัง (skin hypertrophy) แล้ว ยังมีส่วนในการกระตุ้นการหลั่ง chemokines ที่ทำหน้าที่เรียก T cell ต่าง ๆ มายังผิวหนัง บริเวณที่มีการอักเสบให้เพิ่มขึ้น<sup>9</sup>

#### 4. ความผิดปกติของจุลชีพบนผิวหนัง

ความผิดปกติของปรากราการผิว และการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติดังกล่าวข้างต้น ส่งผลให้ผู้ป่วยโรคผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนังมีโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อแบคทีเรียที่ผิวโดยเฉพาะจากเชื้อ *S. aureus* ได้ง่ายกว่าคนทั่วไปสามารถพบเชื้อ *S. aureus* อาศัยอยู่บนผิวหนัง (colonization) ของผู้ป่วยโรคผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนังร้อยละ 60-100 ในขณะที่พบได้เพียงร้อยละ 5-30 ในคนปกติ โดยทั่วไปจุลชีพบนผิวหนัง (skin microbiome) จะประกอบไปด้วยเชื้อที่หลากหลาย เช่น *Corynebacterium*, *Cutibacterium*, *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* เป็นต้น แต่ในผู้ป่วยโรคผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนังจะพบความหลากหลายของจุลชีพลดลง (low microbial diversity) ทั้งตำแหน่งที่มีรอยโรคและที่ไม่มีรอยโรค โดยจะพบเชื้อ *S. aureus* ในสัดส่วนที่สูงขึ้นถึงร้อยละ 49-90 บนตำแหน่งที่มีรอยโรค และร้อยละ 20-39 บนตำแหน่งที่ไม่มีรอยโรค ทำให้จุลชีพอื่น ๆ โดยเฉพาะ commensal staphylococci เช่น *Staphylococcus epidermidis* และ *Staphylococcus hominis* ซึ่งมีส่วนในการสร้าง AMP เพื่อปกป้องผิวหนังจากการติดเชื้อมีจำนวนลดลง<sup>6,10,11</sup>

เชื้อ *S. aureus* ผลิตสารที่ก่อความรุนแรง (virulence factors) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบ เช่น PSMs (phenol soluble modulins), proteases (aureolysin, V8 protease, SspA serine protease, ScpA cysteine protease) และ superantigens (staphylococcal enterotoxins, toxic shock syndrome toxin-1) เป็นต้น โดย superantigens เหล่านี้สามารถจับกับ T-cell antigen receptor (TCR) และ major histocompatibility complex II (MHC II) ได้นอกตำแหน่ง binding site ทำให้เกิดการเพิ่มจำนวน (proliferation) ของ nonspecific T cells อย่างมหาศาล และหลั่ง pro-inflammatory cytokines ตามมา ดังนั้น การพบเชื้อ *S. aureus* จำนวนมากจึงสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคที่มากขึ้น และยังเป็นที่กังวลต่อการติดเชื้อแทรกซ้อนที่รุนแรงของระบบอื่น ๆ เช่น bacteremia, septic shock, osteomyelitis, necrotizing pneumonia, และ septic arthritis อีกด้วย<sup>12</sup>

#### อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยจะมีอาการคัน ผิวแห้ง ร่วมกับมีผื่น โดยผื่นมี 3 ระยะ ได้แก่

1. **ระยะเฉียบพลัน (acute)** เป็นตุ่มน้ำใส (vesicle) เมื่อแตกออกมีน้ำเหลืองไหล (serum oozing)
2. **ระยะกึ่งเฉียบพลัน (subacute)** โรคเริ่มแห้ง เป็นตุ่มแดง มีขุย (scale)
3. **ระยะเรื้อรัง (chronic)** ผิวหนังหนา สีสคล้ำ มีขุยมากขึ้น และเห็นเส้นลายผิวหนังชัดเจน (lichenification)

ผู้ป่วยเด็กมักเริ่มมีอาการภายใน 2 ขวบปีแรก (ร้อยละ 44) โดยเฉพาะในช่วงอายุ 3-6 เดือน<sup>13</sup> โรคผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนังถือเป็นภาวะหนึ่งในกลุ่มโรคภูมิแพ้ (atopic march) โดยผู้ป่วยโรคผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนังมีโอกาสเป็นโรคภูมิแพ้

มากกว่าคนทั่วไป 3-4 เท่า ดังนั้น ในผู้ป่วยโรคผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนังร้อยละ 60 จึงพบว่ามีโรคในกลุ่มโรคภูมิแพ้อย่างน้อยหนึ่งโรคร่วมด้วย<sup>14</sup> อันได้แก่

### 1. การแพ้อาหาร (food allergy)

พบการแพ้อาหารในผู้ป่วยโรคผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนังได้มากกว่าคนทั่วไปประมาณ 4-5 เท่า และในทางกลับกัน ผู้ป่วยที่แพ้อาหารก็จะมีโอกาสพบผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนังได้มากกว่าคนทั่วไป 4-5 เท่าเช่นกัน พบการแพ้อาหารแบบ IgE-mediated ในประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยโรคผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก อาหารที่มักแพ้ได้แก่ ไข่ นม ถั่ว แป้งสาลี และถั่วเหลือง โดยสามารถตรวจพบ specific IgE สูงได้ตั้งแต่ในขวบปีแรก อาการแสดงของการแพ้อาหารในโรคผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนังมีได้ทั้งอาการแพ้แบบเฉียบพลัน โดยเป็นลักษณะของผื่นลมพิษ (urticaria) เยื่อぶตาและปากบวม (angioedema) รวมถึงการแพ้ชนิดรุนแรง (anaphylaxis) ซึ่งอาการมักเกิดขึ้นเร็วหลังรับประทานอาหารที่แพ้ภายใน 2 ชั่วโมง และการกำเริบของผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนังจากการรับประทานอาหารที่แพ้ ซึ่งอาการผื่นกำเริบอาจเกิดขึ้นภายในหลายชั่วโมงหรือเป็นวัน ดังนั้น ในกรณีที่มีการรับประทานอาหารนั้น ๆ อย่างต่อเนื่อง อาจทำให้เกิดอาการของผิวหนังภูมิแพ้ได้อย่างเรื้อรัง<sup>15</sup>

### 2. หอบหืด (asthma)

พบหอบหืดได้ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยโรคผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนังทั้งหมด สามารถพบหอบหืดในเด็กที่เป็นโรคผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนังมากกว่าเด็กทั่วไปประมาณ 2 เท่า<sup>16</sup> มักเริ่มเป็นหอบหืดเมื่อเข้าสู่วัยเรียน (4-6 ปี) โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงมาก จะยิ่งพบหอบหืดได้สูงขึ้น ความรุนแรงมากขึ้นและอาการเรื้อรัง โดยการกลายพันธุ์ของยีน FLG มีความสัมพันธ์กับการเกิดหอบหืดในผู้ป่วยโรคผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนัง<sup>17</sup>

### 3. โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ (allergic rhinitis)

พบจมูกอักเสบภูมิแพ้ในผู้ป่วยโรคผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนังประมาณร้อยละ 40<sup>14</sup> โดยในผู้ป่วยโรคผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนังที่เริ่มเป็นตั้งแต่วัยเด็ก ร้อยละ 20 จะเริ่มเป็นจมูกอักเสบภูมิแพ้ตั้งแต่อายุ 7 ปี และร้อยละ 38 ภายในอายุ 12 ปี โดยปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นจมูกอักเสบภูมิแพ้ คือ การเริ่มเป็นผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนังก่อนอายุ 1 ปี และผิวหนังภูมิแพ้ที่มีความรุนแรง โดยสำหรับผู้ป่วยโรคผิวหนังภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรง หากมีการกลายพันธุ์ของยีน FLG ร่วมด้วย จะมีโอกาสเป็นจมูกอักเสบภูมิแพ้มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน<sup>18</sup>

การกระจายของผื่นแตกต่างกันตามอายุ โดยในวัยทารกและเด็กเล็กมักพบรอยโรคบริเวณใบหน้า แก้ม ซอกคอและด้านนอกของแขน ขา (extensor) ส่วนในเด็กโตและผู้ใหญ่มักพบรอยโรคบริเวณ ข้อพับแขน ขา (flexor) โดยมักไม่พบรอยโรคบริเวณที่ใส่ผ้าอ้อม (diaper area) ขาหนีบและรักแร้<sup>1</sup>

การดำเนินโรคจะเรื้อรัง หรือเป็น ๆ หาย ๆ โดยมีปัจจัยหลายอย่างที่จะกระตุ้นให้ผื่นกำเริบซึ่งอาจมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย ขึ้นกับอายุ สิ่งแวดล้อม กิจกรรมในการดำเนินชีวิต (lifestyle) ปัจจัยกระตุ้นที่พบบ่อย ได้แก่ ผิวแห้ง สภาพอากาศที่ร้อน หรือเย็นจนเกินไป การแพ้อาหาร สารระคายเคือง เช่น เหงื่อ สบู่ ผงซักฟอก ควันบุหรี่ และมลภาวะทางอากาศ เป็นต้น สารก่อภูมิแพ้ เช่น ไรฝุ่น แมลงสาบ ละอองเกสร และสัตว์เลี้ยงที่มีขน เป็นต้น การติดเชื้อที่ผิวหนัง รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงของอารมณ์ หรือความเครียด โดยในเด็กที่อายุน้อยกว่า 2 ปี อาจมีปัจจัยกระตุ้นที่สำคัญและพบได้บ่อยเป็นเรื่องของผิวที่แห้ง การแพ้อาหาร การระคายเคืองจากเหงื่อ แต่ในเด็กโต ปัจจัยจากภายนอกจะมีส่วนกระตุ้นให้เกิดอาการกำเริบมากขึ้น เช่น สารระคายเคืองต่าง ๆ และความเครียด ในขณะที่ปัจจัยกระตุ้นที่เกิดจากอาหารจะน้อยลง การที่ผู้ป่วยทราบปัจจัยกระตุ้นจะเป็นประโยชน์ในการหลีกเลี่ยง และปฏิบัติตัวได้อย่างเหมาะสมเพื่อให้มีระยะเวลาที่โรคสงบยาวนานมากที่สุด<sup>19</sup>

## การวินิจฉัย

อาศัยการซักประวัติและการตรวจร่างกายเป็นหลัก ปัจจุบันยังไม่มี การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะ แต่การตรวจทางห้องปฏิบัติการบางประเภทอาจนำมาช่วยประกอบการวินิจฉัยได้ เช่น การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง (skin prick test) และการตรวจระดับ immunoglobulin E ในเลือด เป็นต้น ดังนั้นการวินิจฉัยจึงต้องอาศัยการซักประวัติและการตรวจร่างกายที่ครบถ้วน เพื่อวินิจฉัยแยกจากโรคในกลุ่มเอ็กซีมา (eczematous disorders) ซึ่งมีผื่นลักษณะคล้ายกัน

เกณฑ์การวินิจฉัยมีหลากหลายแต่ที่เป็นที่นิยมใช้อย่างแพร่หลาย คือ เกณฑ์ของ Hanifin and Rajka โดยอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยหลัก (major criteria) อย่างน้อย 3 ใน 4 ข้อ ร่วมกับเกณฑ์การวินิจฉัยร่วม (minor criteria) อีกอย่างน้อย 3 ใน 23 ข้อ<sup>20</sup> ดังตารางที่ 1

### เกณฑ์การวินิจฉัยหลัก ประกอบด้วย

1. อาการคัน (pruritus)
2. ผื่นมีลักษณะและตำแหน่งการกระจายที่จำเพาะ กล่าวคือ ผื่นลักษณะเอ็กซีมา จะมีลักษณะเป็นผื่นแดง ตุ่มน้ำใส เมื่อแตกออกมีน้ำเหลืองไหล และเมื่อแห้งจะกลายเป็นสะเก็ดกรัง หรือมีตุ่มแดงนูน มีขุย หากเข้าสู่ระยะเรื้อรังจะเป็นแผ่นหนาสีคล้ำ และเห็นเส้นลายผิวหนังชัดเจน การกระจายของผื่นในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี มักอยู่ที่บริเวณใบหน้า แก้ม ซอกคอ และด้านนอกของแขน ขา ส่วนในเด็กโตและผู้ใหญ่มักเป็นบริเวณข้อพับ คอ และมีมือ
3. ผื่นเกิดขึ้นเรื้อรังและเป็น ๆ หาย ๆ
4. มีประวัติส่วนตัว หรือประวัติครอบครัวเป็นโรคภูมิแพ้

**ตารางที่ 1** เกณฑ์การวินิจฉัยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังของ Hanifin and Rajka (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 20)

เกณฑ์การวินิจฉัยหลัก	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• อาการคัน</li> <li>• ผื่นเกิดขึ้นเรื้อรังและเป็น ๆ หาย ๆ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ผื่นมีลักษณะและตำแหน่งการกระจายที่จำเพาะ</li> <li>• มีประวัติส่วนตัวหรือประวัติครอบครัวเป็นโรคภูมิแพ้</li> </ul>
เกณฑ์การวินิจฉัยร่วม	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ผิวแห้ง (xerosis)</li> <li>• Ichthyosis/palmar hyperlinearity/keratosis pilaris</li> <li>• Immediate (type 1) skin test reactivity</li> <li>• ระดับ immunoglobulin E ในเลือดสูง</li> <li>• เริ่มมีอาการตั้งแต่วัยเด็ก (early onset)</li> <li>• Nipple eczema</li> <li>• ผิวหนังอักเสบบริเวณริมฝีปาก (cheilitis)</li> <li>• เยื่อบุตาอักเสบเป็น ๆ หาย ๆ (recurrent conjunctivitis)</li> <li>• Dennie-Morgan infraorbital fold</li> <li>• Tendency toward non-specific hand or foot dermatitis</li> <li>• Tendency toward cutaneous infections/ impaired, cell-mediated immunity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anterior subcapsular cataract</li> <li>• Course influence by environmental/emotional factors</li> <li>• Facial pallor/facial erythema</li> <li>• Pityriasis alba</li> <li>• Anterior neck fold</li> <li>• White dermographism/delayed blanch to cholinergic agent</li> <li>• Intolerance to wool and lipid solvents</li> <li>• Perifollicular accentuation</li> <li>• ภาวะภูมิแพ้อาหารแฝง (food intolerance)</li> <li>• มีอาการคันเวลามีเหงื่อ</li> <li>• รอบตาคั่ว</li> <li>• Keratoconus</li> </ul>

**เกณฑ์การวินิจฉัยร่วมที่พบได้บ่อย** เช่น ผิวแห้ง, เริ่มมีอาการตั้งแต่วัยเด็ก, มีอาการคันเวลามีเหงื่อ, keratosis pilaris และ pityriasis alba เป็นต้น

เมื่อวินิจฉัยได้แล้ว ลำดับถัดมา คือ การประเมินความรุนแรงของโรค เนื่องจากจะมีผลต่อการพิจารณาแนวทางการรักษา โดยการประเมินสามารถคิดเป็นคะแนนได้หลายวิธี เช่น SCORing of atopic dermatitis (SCORAD) index และ eczema area and severity index (EASI) ในทางปฏิบัติอาจไม่ได้ใช้คะแนนเหล่านี้ในการประเมินความรุนแรงทุกราย แต่ปัจจัยที่นำมาประกอบการพิจารณาความรุนแรงของโรค ได้แก่ อาการ อาการแสดง และขนาดพื้นที่ผิวของผื่น<sup>21</sup>

## การวินิจฉัยแยกโรค

ควรวินิจฉัยแยกจากโรคในกลุ่มเอ็กซีมาซึ่งมีผื่นลักษณะคล้ายกัน ดังต่อไปนี้

### 1. Seborrheic dermatitis

ผื่นต่อมไขมันอักเสบเป็นผื่นผิวหนังอักเสบที่พบได้บ่อยในเด็กทารก โดยยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด แต่พบสัมพันธ์กับการมีจำนวนเชื้อยีสต์กลุ่ม *Malassezia* บนผิวหนังที่สูง ผู้ป่วยจะมีรอยโรคลักษณะเป็นผื่นแดง มีขุยคราบสีเหลืองเป็นมัน โดยมักพบบริเวณที่มีต่อมไขมันมาก (seborrheic area) ได้แก่ หนังศีรษะ (cradle cap) ใบหน้า โดยเฉพาะคิ้วและหลังใบหู และซอกพับต่าง ๆ เช่น ซอกคอ รักแร้ และบริเวณที่ใส่ผ้าอ้อม (diaper area) ซึ่งต่างจากโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง มักไม่มีอาการคันหรือคันเล็กน้อย เริ่มมีอาการตั้งแต่อายุ 2-4 สัปดาห์ มีการดำเนินโรคเป็น ๆ หาย ๆ และมักหายภายในอายุ 6-12 เดือน ซึ่งแตกต่างจากโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

### 2. Contact Dermatitis

ผื่นแพ้สัมผัสเป็นผื่นผิวหนังอักเสบที่เกิดจากการที่ผิวหนังสัมผัสกับสารจากภายนอกร่างกายโดยตรง แบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ

**2.1 Irritant contact dermatitis (ICD)** เป็นผื่นที่เกิดจากสารสัมผัสแบบระคายเคือง โดยสารที่สัมผัสผิวหนังไปทำลายเซลล์ผิวหนังโดยตรง ไม่อาศัยปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน ซึ่งเป็นสาเหตุของผื่นแพ้สัมผัสที่พบได้บ่อยกว่า (ร้อยละ 80) ผื่นจากการสัมผัสสารระคายเคืองที่พบได้บ่อยในเด็ก ได้แก่ ผื่นบริเวณผ้าอ้อมจากการสัมผัสปัสสาวะ/อุจจาระ (irritant diaper dermatitis) ผื่นบริเวณรอบปากจากการสัมผัสน้ำลาย และผื่นบริเวณมือจากการล้างมือบ่อย ๆ เป็นต้น

**2.2 Allergic contact dermatitis (ACD)** เป็นผื่นที่เกิดจากการสัมผัสสารก่อภูมิแพ้บางชนิด แล้วกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายให้เกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันชนิด cell mediated (type IV) โดยสารที่เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อย เช่น นิกเกิล โคบอลต์ น้ำหอม (fragrance) และสารกันเสีย (preservative) เป็นต้น

ผื่นแพ้สัมผัสจะมีลักษณะเป็นผื่นแดงบริเวณที่มีการสัมผัสสาร อาจมีตุ่มน้ำหรือตุ่มหนอง หากการอักเสบรุนแรงอาจมีอาการปวดแสบร่วมด้วยได้ โดยผื่นแพ้สัมผัสทั้งสองชนิดอาจแยกจากกันได้ยาก แต่โดยทั่วไปผื่นใน ICD มักจะจำกัดอยู่เฉพาะตรงที่สัมผัสกับสารนั้น ต่างจาก ACD ที่ผื่นอาจลามไปบริเวณอื่นได้ และมักมีอาการคันร่วมด้วย ซึ่งประวัติการสัมผัสสารต่าง ๆ รวมทั้งตำแหน่งและการกระจายตัวของผื่น จะสามารถช่วยในการแยกจากโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังได้<sup>22</sup>



## การดูแลรักษา

การรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังมีองค์ประกอบหลายอย่าง โดยมีเป้าหมายในการรักษาเพื่อป้องกันการกำเริบของผื่น และยกระดับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แนวทางการดูแลรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ปี พ.ศ. 2564 โดยสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย สมาคมโรคภูมิแพ้ โรคหืด และวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย และชมรมแพทย์ผิวหนังเด็กแห่งประเทศไทย มีคำแนะนำในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ดังนี้<sup>23</sup>

### 1. การทาสารให้ความชุ่มชื้นผิวหนัง (moisturizer)

การทาสารให้ความชุ่มชื้นผิวหนังเป็นการรักษาขั้นแรกที่สำคัญที่สุด เนื่องจากผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังมักมีผิวแห้ง ปรากฏผิวไม่ตึง ดังนั้น ควรดูแลผิวให้ชุ่มชื้นด้วยการทาสารให้ความชุ่มชื้นอย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง โดยต้องใช้ในปริมาณที่เหมาะสม คือ 100 กรัมต่อสัปดาห์ในทารกและเด็กเล็ก 150-200 กรัมต่อสัปดาห์ในเด็ก และ 250 กรัมต่อสัปดาห์ในผู้ใหญ่ หลีกเลี่ยงสารให้ความชุ่มชื้นที่มีส่วนผสมของน้ำหอมและสารกันเสีย เนื่องจากอาจทำให้เกิดการแพ้ ถ้าไม่ใช้สารให้ความชุ่มชื้นที่ผลิตมาเพื่อโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังโดยเฉพาะ ก็อาจใช้สารให้ความชุ่มชื้นทั่วไป (plain moisturizer) ลำดับการทาสารให้ความชุ่มชื้นกับการทายาจะขึ้นอยู่กับลักษณะเนื้อของสารให้ความชุ่มชื้น โดยให้ทายาหลังทาสารให้ความชุ่มชื้นชนิดครีมหรือโลชั่น และให้ทายาก่อนทาสารให้ความชุ่มชื้นชนิดขี้ผึ้ง (ointment) โดยให้เว้นระยะห่างกันเล็กน้อย

### 2. การอาบน้ำ

การอาบน้ำที่ถูกต้องเป็นเรื่องสำคัญมากสำหรับผู้ป่วยโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเพราะจะทำให้ผิวหนังที่แห้งได้รับความชุ่มชื้น และช่วยชะล้างสิ่งสกปรก เหงื่อและสารต่าง ๆ ที่เกาะที่ผิวหนังออก การอาบน้ำอุ่นและการใช้สบู่ที่มากเกินไปทำให้อาการผื่นภูมิแพ้ผิวหนังแย่ลง เนื่องจากทำให้ผิวหนังแห้ง รวมทั้งน้ำหอมที่เป็นส่วนผสมในสบู่ อาจทำให้เกิดการระคายเคือง การใส่สารเติมแต่งขณะที่อาบน้ำ (bathing additives) เช่น สารผสมน้ำอาบชนิดที่เป็นน้ำมัน (bath oil) ยังมีข้อมูลจำกัด โดยจะมีผลดีเฉพาะกรณีที่อาบน้ำเสร็จแล้วค่อยทา และสารที่ใส่เข้าไปยังอาจทำให้เกิดการระคายเคืองได้ จึงไม่ได้แนะนำ ดังนั้น จึงแนะนำให้อาบน้ำอุณหภูมิห้อง หรืออุ่นเล็กน้อย (27-30 องศาเซลเซียส) ระยะเวลาไม่เกิน 5-10 นาที ใช้สบู่ที่มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน ๆ (pH 5-6) ซึ่งใกล้เคียงกับผิวหนัง ไม่ล้างไขมันออกมากเกินไป ไม่มีน้ำหอม ไม่มีสารกันเสีย หลีกเลี่ยงสบู่ที่ผสมสารฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (antiseptic) เพราะอาจระคายเคืองผิวเกินไป และใช้สบู่ในปริมาณที่พอเหมาะ เน้นใช้เฉพาะบริเวณจุดอับ รักแร้ ขาหนีบ หลังอาบน้ำควรซับหมาดโดยไม่เช็ดถูแรง ๆ เพราะอาจทำให้เกิดการระคายเคือง แล้วทาสารให้ความชุ่มชื้นทันทีภายใน 3-5 นาที

### 3. หลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้ผื่นกำเริบ

ปัจจัยกระตุ้นที่พบบ่อย ได้แก่ ผิวแห้ง สภาพอากาศที่ร้อนหรือเย็นจัด ฝุ่น อาหาร สัตว์เลี้ยงมีขน ความเครียด

ตุ๊กตาที่มีขน ควันบุหรี และการติดเชื้ที่ผิวหนัง จึงแนะนำให้ผู้ป่วยใส่เสื้อผ้าที่ไม่หนาเกินไป ระบายเหงื่อและความร้อนได้ดี โดยผ้าที่เหมาะสม คือ ผ้าฝ้าย และหลีกเลี่ยงปัจจัยต่าง ๆ ดังกล่าวโดยมีรายละเอียด ดังนี้

### 3.1 การหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้

- ไรฝุ่น: หลีกเลี่ยงตุ๊กตาที่มีขน หมั่นซักอุปกรณ์เครื่องนอนด้วยน้ำร้อน 55-60 องศาเซลเซียส อย่างน้อย 30 นาที หรือใช้ผ้าปูที่นอนกันไรฝุ่น
- แมลงสาบ: ทำความสะอาดบ้านสม่ำเสมอ อย่าให้มีเศษอาหารตกค้าง
- ละอองเกสร ดอกหญ้า และเชื้อรา: ปิดหน้าต่างและประตูในช่วงฤดูที่มีการกระจายของละอองเกสรสูง หรือขณะลมแรง ติดเครื่องปรับอากาศ เครื่องฟอกอากาศที่เป็นระบบ HEPA (High Efficiency Particulate Air filter)
- สัตว์เลี้ยง: กันให้ห่างจากผู้ป่วย คอยอาบน้ำทำความสะอาดเป็นประจำ หรืองดเลี้ยง

### 3.2 การแพ้อาหาร

การแพ้อาหารในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังมักพบในเด็กเล็กที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงมาก และไม่ตอบสนองต่อการรักษา ควรทดสอบการแพ้อาหารก่อนที่จะงดอาหารโดยไม่จำเป็น โดยในผู้ป่วยที่สงสัยแพ้อาหารแบบ IgE-mediated ให้ทดสอบโดยการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง หรือตรวจ specific IgE ในเลือด แต่ต้องระมัดระวังในการแปลผลเนื่องจากอาจให้ผลบวก โดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการกำเริบเมื่อรับประทานอาหารนั้น ๆ (food sensitization) ได้ถึง 1 ใน 3 และในกรณีที่มีการแพ้อาหารแบบ non IgE-mediated อาจตรวจไม่พบ specific IgE ต่ออาหารที่ก่อให้เกิดการกำเริบของผื่นได้ จึงแนะนำให้ทำการทดสอบการแพ้อาหารโดยการให้รับประทาน (oral food challenge) โดยต้องมีการสังเกตอาการทั้งปฏิกิริยาเฉียบพลัน (immediate) และปฏิกิริยาที่เกิดชนิดล่าช้า (delayed)

### 3.3 ความเครียด

ควรหลีกเลี่ยงและจัดการกับภาวะเครียด รวมถึงปรับเปลี่ยนกิจกรรมในการดำเนินชีวิตให้มีความเหมาะสม

### 3.4 การติดเชื้ที่ผิวหนัง

การติดเชื้ที่ผิวหนังเป็นภาวะแทรกซ้อนและปัจจัยกระตุ้นให้ผื่นกำเริบที่พบได้บ่อย ผู้ป่วยควรตัดเล็บให้สั้น ตะไบปลายเล็บ และหลีกเลี่ยงการเกาจนเป็นแผลเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดผิวหนังติดเชื้ เมื่อมีการติดเชื้แบคทีเรียเป็นบริเวณไม่กว้าง แนะนำให้ใช้ยาทาปฏิชีวนะ (topical antibiotics) เช่น mupirocin หรือ fusidic acid หากติดเชื้เป็นบริเวณกว้างอาจต้องอาศัยยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานเป็นระยะสั้น ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการติดเชื้แบคทีเรียที่ผิวหนังบ่อย ๆ แนะนำให้ทำการอาบน้ำที่มีส่วนผสมของสารฟอกขาว (bleach bath) โดยการผสมสารฟอกขาวชนิด sodium hypochlorite ให้ได้ความเข้มข้น 0.006% (ทำได้โดยการผสม 6% sodium hypochlorite ปริมาณ

10 มล. ต่อน้ำ 10 ลิตร) แخذลำตัว แขน ขาส่วนที่มีรอยโรคนาน 5-10 นาที 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ แล้วอาบน้ำสะอาด ภายหลังการแخذ ซึ่งมีรายงานว่าช่วยทำให้อาการผื่นผิวหนังและความรุนแรงของโรคดีขึ้นได้ รวมถึงลดการใช้ ยาทาสเตียรอยด์และยาทาปฏิชีวนะ

#### 4. การรักษาด้วยยา

หากผื่นกำเริบแม้ได้ทำการดูแลผิวอย่างเหมาะสมแล้ว ต้องอาศัยยาทาต้านการอักเสบ เช่น ยาทาสเตียรอยด์ โดยแนะนำให้ทายาสเตียรอยด์ที่มีฤทธิ์อ่อนหรือปานกลางวันละ 2 ครั้ง และหยุดยาเมื่อผื่นหาย ควรใช้ ยาทาสเตียรอยด์ที่มีฤทธิ์อ่อนที่สุดที่สามารถควบคุมโรคได้เนื่องจากอาจเกิดผลข้างเคียง เช่น ผิวบางลง (atrophy) สีผิวบริเวณที่ทาจางลง (hypopigmentation) การติดเชื้อบริเวณผิวหนัง และยาอาจถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือด โดยเฉพาะในกรณีที่ทำเป็นบริเวณกว้าง ทาปริมาณมากเกินไป ทายาที่มีความแรงสูงเกินไป หรือทาต่อเนื่องเป็นเวลานาน

ยาทาต้านการอักเสบอื่น ๆ อาจเป็นทางเลือกเพื่อช่วยลดหรือหลีกเลี่ยงโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการ ใช้ยาทาสเตียรอยด์ เช่น topical calcineurin inhibitors (tacrolimus, pimecrolimus) และ topical phosphodiesterase-4 inhibitor (crisaborole) เหมาะกับบริเวณที่อาจเกิดผลข้างเคียงจากการทายาสเตียรอยด์ได้มาก เช่น ใบหน้า ซอกพับ และบริเวณอวัยวะเพศ โดย tacrolimus ใช้ได้ในผื่นภูมิแพ้ผิวหนังได้ทุกระดับความรุนแรง (0.03% ในเด็กอายุ 2-16 ปี และ 0.1% ในผู้ใหญ่ที่อายุมากกว่า 16 ปี) โดยขนาด 0.1% มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ ยาทาสเตียรอยด์ที่ออกฤทธิ์ปานกลาง (moderate-potency topical steroid) pimecrolimus ใช้ในผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง แนะนำให้ใช้ในเด็กอายุมากกว่า 3 เดือน โดยมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ ยาทาสเตียรอยด์ที่ออกฤทธิ์อ่อน (mild-potency topical steroid) ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยของยากลุ่มนี้ คือ อาการแสบร้อนหรือแดงบริเวณที่ทายา แต่มักเป็นเพียงระยะเวลาสั้น ๆ ในช่วงสัปดาห์แรกของการใช้ยา ส่วน crisaborole เป็นยาใหม่ที่กำลังจะเริ่มนำมาใช้ในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2566 ใช้ในผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ลดอาการคันได้ดี แนะนำให้ใช้ในเด็กอายุมากกว่า 3 เดือน นอกจากนี้ อาจใช้ยาต้านฮีสตามีนชนิดรับประทานในกลุ่มที่ต้องการทำให้ง่วงนอน (sedating) เพื่อลดอาการคัน และช่วยให้ผู้ป่วยนอนหลับได้ดีขึ้นในช่วงที่มีอาการกำเริบ แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยาต้านฮีสตามีนชนิดทาเพราะอาจทำให้เกิดผื่นแพ้สัมผัสได้

กรณีโรคกำเริบบ่อย อาจแนะนำให้ผู้ป่วยทายาต้านการอักเสบบริเวณที่เคยมีผื่นสัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง เพื่อป้องกันการกำเริบของผื่น (proactive therapy) กรณีที่โรคกำเริบรุนแรงควบคุมด้วยยาทาไม่ได้ อาจใช้ยา สเตียรอยด์ชนิดฉีดหรือรับประทาน เช่น prednisolone (0.5-1 มก./กก./วัน) เป็นระยะเวลาสั้น ๆ ไม่เกิน 2 สัปดาห์ หรือยากดภูมิคุ้มกัน (systemic immunosuppressive) เช่น cyclosporin (3-5 มก./กก./วัน), azathioprine (1-2 มก./กก./วัน), methotrexate (10-15 มก./ตรม./สัปดาห์) หรือ ยาฉีดกลุ่มชีวภาพ (biologics) เช่น

Dupilumab ซึ่งยับยั้งการออกฤทธิ์ของ IL-4 และ IL-13 receptor โดยแนะนำให้ใช้ได้ในเด็กอายุ 6 เดือนขึ้นไป ที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมากที่ไม่สามารถควบคุมโรคได้<sup>24</sup> หรือการใช้ phototherapy ในเด็กอายุมากกว่า 12 ปี โดยแนะนำให้ส่งแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

## การพยากรณ์โรค

การดำเนินโรคจะเรื้อรังหรือเป็น ๆ หาย ๆ โดยในผู้ป่วยเด็ก อาการจะดีขึ้นตามอายุที่มากขึ้น ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยเด็กที่เป็นผื่นภูมิแพ้ผิวหนังมักหายจากโรคภายในอายุ 8 ปี และจากการติดตามผู้ป่วยเด็กเป็นระยะเวลา 20 ปี พบว่ามีเพียงร้อยละ 5 ที่จะไม่หาย โดยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงมาก และผู้ป่วยที่เป็นโรคนานาน มีแนวโน้มที่จะหายยากกว่า<sup>17</sup>

## สรุป

ผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเป็นการอักเสบของผิวหนังที่พบได้บ่อยในเด็ก การดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ต้องอาศัยการให้ความรู้เกี่ยวกับการดูแลผิวที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยและครอบครัว การประเมินความรุนแรงของโรค การหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้ผื่นกำเริบซึ่งอาจมีความจำเพาะสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย การตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอ และการรักษาด้วยยาที่เหมาะสม เพื่อให้โรคอยู่ในช่วงสงบนานที่สุดเท่าที่จะทำได้จนกว่าโรคจะหาย ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยและครอบครัวสามารถใช้ชีวิตอยู่ในสังคมได้อย่างปกติและมีคุณภาพมากที่สุด

## เอกสารอ้างอิง

1. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020; 396: 345-60.
2. Silverberg JL. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 123: 144-51.
3. Schuler CFT, Billi AC, Maverakis E, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Novel insights into atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151: 1145-54.
4. Martin MJ, Estravis M, Garcia-Sanchez A, Davila I, Isidoro-Garcia M, Sanz C. Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review. *Genes (Basel)* 2020; 11: 422.
5. Elias MS, Wright SC, Remenyi J, et al. EMSY expression affects multiple components of the skin barrier with relevance to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 470-81.
6. Li H, Zhang Z, Zhang H, Guo Y, Yao Z. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; 61: 324-38.

7. Danso M, Boiten W, van Drongelen V, et al. Altered expression of epidermal lipid bio-synthesis enzymes in atopic dermatitis skin is accompanied by changes in stratum corneum lipid composition. *J Dermatol Sci* 2017; 88: 57-66.
8. Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, Cha A, O'Brien A, Schachner LA. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Paediatr Drugs* 2022; 24: 293-305.
9. Fania L, Moretta G, Antonelli F, et al. Multiple Roles for Cytokines in Atopic Dermatitis: From Pathogenic Mediators to Endotype-Specific Biomarkers to Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 2684.
10. Rauer L, Reiger M, Bhattacharyya M, et al. Skin microbiome and its association with host cofactors in determining atopic dermatitis severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023; 37: 772-82.
11. Edslev SM, Agner T, Andersen PS. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2020; 100: adv00164.
12. Ogonowska P, Gilaberte Y, Baranska-Rybak W, Nakonieczna J. Colonization With *Staphylococcus aureus* in Atopic Dermatitis Patients: Attempts to Reveal the Unknown. *Front Microbiol* 2020; 11: 567090.
13. Maintz L, Schmitz MT, Herrmann N, et al. Atopic dermatitis: Correlation of distinct risk factors with age of onset in adulthood compared to childhood. *Allergy* [Internet]. 2023 Mar [cited 2023 Jun 1]; 10.1111/all.15721:[about 21 p.]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.15721>
14. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, Guttman-Yassky E, Silverberg JI. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151: 1155-62.
15. Christensen MO, Barakji YA, Loft N, et al. Prevalence of and association between atopic dermatitis and food sensitivity, food allergy and challenge-proven food allergy: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023; 37: 984-1003.
16. Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Phenotypes of Atopic Dermatitis Depending on the Timing of Onset and Progression in Childhood. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 655-62.
17. Ramirez-Marin HA, Silverberg JI. Differences between pediatric and adult atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2022; 39: 345-53.
18. Schoos AM, Chawes BL, Bonnelykke K, Stokholm J, Rasmussen MA, Bisgaard H. Increasing severity of early-onset atopic dermatitis, but not late-onset, associates with development of aeroallergen sensitization and allergic rhinitis in childhood. *Allergy* 2022; 77: 1254-62.
19. Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyaron R, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2021; 39: 145-55.
20. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980; 92: pp. 44-7.
21. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 91-101.

22. Dupuy E, Miller M, Harter N. What We Have Learned-Milestones in Pediatric Contact Dermatitis. *Curr Dermatol Rep* 2022; 11: 1-12.
23. แนวทางการดูแลรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง 2564 [cited 2023 May 20]. Available from: URL: [https://www.dst.or.th/userfiles/CPG\\_Atopic\\_Dermatitis\\_2021.pdf](https://www.dst.or.th/userfiles/CPG_Atopic_Dermatitis_2021.pdf)
24. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 400: 908-19.

