

マルホ皮膚科セミナー

2011年3月3日放送

第26回日本臨床皮膚科医会総会③主催セミナー5より

「皮膚科診療における抗ヒスタミン薬の限界と可能性」

広島大学大学院 皮膚科教授
秀 道弘

はじめに

皮膚科診療において、痒みを伴う疾患の数は多く、本邦における皮膚科患者数の上位20疾患のうち9疾患が痒みを伴い、それらの疾患患者数は全体の56.6%に該当します。中でも蕁麻疹、アトピー性皮膚炎は患者数が多く、その病態ではヒスタミンが重要な役割を果たします。そして我が国では、多数の抗ヒスタミン薬が市販されており、これらをどう使いこなすかということは、皮膚科診療において大変重要な課題といえます。

本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査

●●
上位20疾患
(全体の85.3%)のうち、
痒みを伴う皮膚疾患:
66.3%(全体の56.6%)

古江増隆他 日皮会誌119:
1795-1809, 2009

表11 全皮膚科受診における受診患者数上位20疾患(4季節合計)

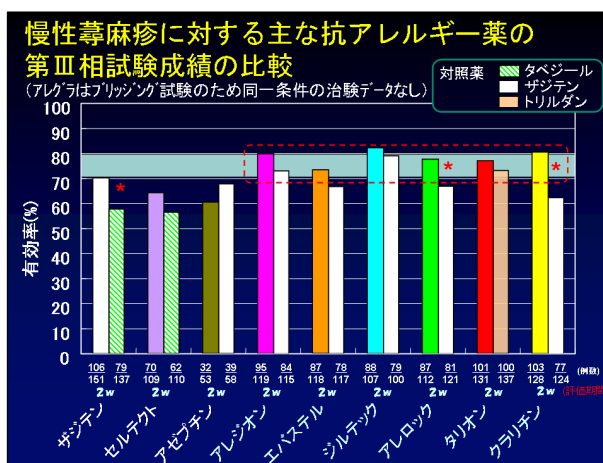
| 順位 | 疾患番号 | 疾患名 | 全症例数 27,482 | 全症例数に おける割合 |
|----------|------|-------------|----------------|----------------|
| 1 | Q11 | ●その他の悪性腫瘍 | 12,590 | 18.67% |
| 2 | Q07 | ●アトピー性皮膚炎 | 6,733 | 9.86% |
| 3 | Q30 | ●皮膚癌 | 4,379 | 6.49% |
| 4 | Q12 | ●悪性腫瘍-血管浮腫 | 3,369 | 4.99% |
| 5 | Q31 | ●爪白癬 | 3,231 | 4.79% |
| 6 | Q44 | ●ウイルス性疣贅 | 3,028 | 4.49% |
| 7 | Q15 | ●乾癬 | 2,985 | 4.43% |
| 8 | Q09 | ●接触性皮膚炎 | 2,643 | 3.92% |
| 9 | Q35 | ●疥癬 | 2,430 | 3.60% |
| 10 | Q10 | ●脂漏性皮膚炎 | 2,213 | 3.28% |
| 11 | Q08 | ●手足皸 | 2,024 | 3.00% |
| 12 | Q66 | ●その他の皮膚良性腫瘍 | 1,666 | 2.47% |
| 13 | Q25 | ●円形脱毛症 | 1,653 | 2.45% |
| 14 | Q43 | ●帯状疱疹-神経痛 | 1,659 | 2.39% |
| 15 | Q03 | ●皮膚腫瘍(悪性以外) | 1,334 | 1.98% |
| 16 | Q13 | ●痒疹 | 1,229 | 1.82% |
| 17 | Q63 | ●梅毒 | 1,194 | 1.77% |
| 18 | Q73 | ●尋常性白斑 | 1,134 | 1.68% |
| 19 | Q61 | ●脂漏性角化症 | 1,096 | 1.62% |
| 20 | Q14 | ●薬疹-中毒疹 | 1,018 | 1.51% |
| 上位20疾患合計 | | | 57,557 | 85.34% |

我が国における抗ヒスタミン薬の種類と効果

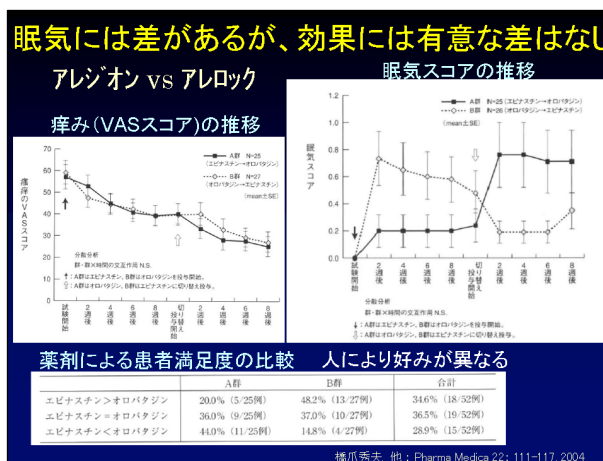
抗ヒスタミンには、古典的抗ヒスタミン薬とも呼ばれる第一世代の抗ヒスタミン薬と、抗アレルギー薬とも呼ばれる第二世代の抗ヒスタミン薬があり、最近では第二世代をさらに新しく中枢作用の低いものとそうでないもので区別しようという動きもあります。第二世代の抗ヒスタミン薬はおしなべて効果が高く、有用性も高いのですが、適応疾患および年齢、剤型に関して第一世代のものより制限があるものが多く、またおそらくは費用の点でも第一世代の抗ヒスタミン薬が使われることは多いと思われます。しかし、今日第二世代の抗ヒスタミン薬の適応年齢の幅と剤型はかなり拡大し、今後はさらに第一世代から第二世代への移行が進むものと予想されます。

抗ヒスタミン薬の比較

では、抗ヒスタミン薬は、どれが優れているのでしょうか？あるいはどの薬が良く効くのでしょうか？我が国で市販されている主たる第二世代の抗ヒスタミン薬の臨床試験成績に基づき、慢性蕁麻疹に対する投与2週間後の効果を比較検討すると、いずれの薬剤も高い効果を示し、中でもエピナスチンならびにそれ以降に登場した薬剤は、いずれも70-80%の有効率を示しています。



しかし不思議なことに、抗ヒスタミン薬の効果の比較では薬剤間で効果に差があるという報告と、無いという報告があり、中枢への副作用についても違いがあるという報告とないという報告があり、各薬メーカーは自分たちに有利なデータを取り上げて宣伝しています。しかしそれらの論点は、概ね効果の大きさと中枢作用の少なさに集約できます。そこでPubMedを使い、1949年から2010年2月までの英語文献のシステマティックレビューを行ってみると、我が国で市販されている2つ以上の第二世代の抗ヒスタミン薬の有効性を直接比較検討した論文は3報のみで、そのうち2報では薬剤間で効果に統計学的差異は見つかりませんでした。ただし、こと中枢機能への無影響性に関する限り、フェキソフェナジンとロラタジンには比較的強いエビデンスが示されています。なお、最終的な患者満足度は必ずしも効果の大きさと眠気スコアだけに規定されないので、実際の薬剤選択は好みも含めた患者背景を勘案して決定することが大切です。



では、抗ヒスタミン薬は、他にどのような視点で選んだら良いのでしょうか？

まず、蕁麻疹とアトピー性皮膚炎において、そもそも抗ヒスタミンに何を期待するか、ということを考えてみます。

アトピー性皮膚炎における抗ヒスタミン薬の位置づけ

蕁麻疹でもアトピー性皮膚炎でも、抗ヒスタミン薬は保険適応となっていますし、実際広く用いられています。でも、抗ヒスタミン薬に期待される効果は、蕁麻疹では極め

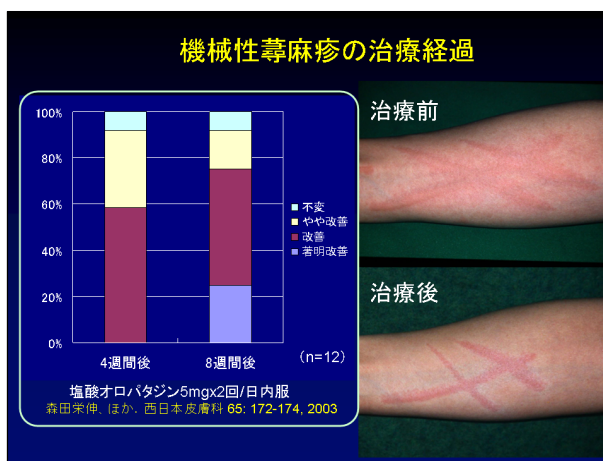
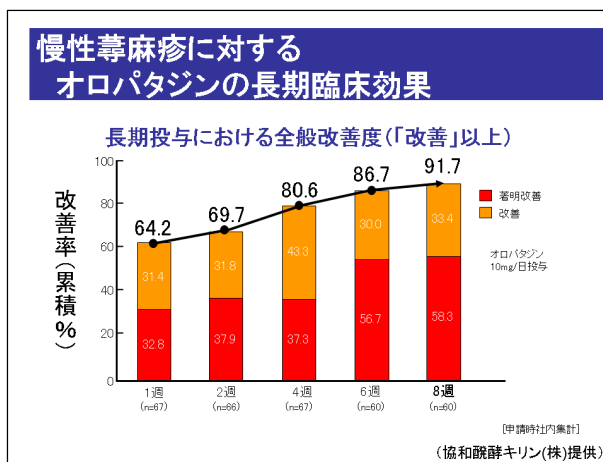
て大きいのに対し、アトピー性皮膚炎ではそれほどでもありません。また、蕁麻疹では抗ヒスタミン薬以外には極めて治療法が乏しいのに対し、アトピー性皮膚炎にはステロイド外用薬という治療手段があり、他にタクロリムス軟膏や保湿剤も有効かつ大切な役割を果たしています。また、2009年に改訂された日本皮膚科学会のアトピー性皮膚炎の診療ガイドラインでは抗ヒスタミン薬は補助的療法としての位置づけになっていますが、抗ヒスタミン薬はなくても良いのかということはありません。アトピー性皮膚炎患者に対してフェキソフェナジンを1週間投与することでその痒みに対して程度は小さいながら統計学的に有意な軽減効果もたらされており¹⁾、また、いったんステロイドとオロパタジンをを用いて治療して症状を鎮静化した後、痒みが強くなったときだけオロパタジンを内服する対症的内服と、痒みはなくても常にオロパタジンを内服する予防的内服では、予防的内服が有意に痒みの再発を抑えられたというエビデンス²⁾も報告されています。

つまり、アトピー性皮膚炎に対する第二世代の抗ヒスタミン薬の作用は、自覚はされにくいですが統計学的には有意な、すなわち確実な効果があるということと、痒みの再発防止には、対症的な間欠投与よりも予防的な連続投与の方が良い、というエビデンスが確認されています。

蕁麻疹における抗ヒスタミン薬の位置づけ

次に、蕁麻疹治療における抗ヒスタミン薬の役割を考えます。先ほど、慢性蕁麻疹に対する各種抗ヒスタミン薬の2週間後の効果は70-80%と紹介しましたが、同じ薬剤でも8週間まで投与を続けると有効率は90%を超えることが示されています。ところがその同じ薬剤を、蕁麻疹の中でも機械性蕁麻疹に対して使われた場合には4週間後60%弱、8週間後でも75%程度にまでしか達していません。

つまり、蕁麻疹の場合は病型により抗ヒスタミン薬の有効性に違いがあり、蕁麻疹治療ガイドラインにおける第2群、「特定刺激ないし負荷により皮疹を誘発することができる蕁麻疹」に対して抗ヒスタミン薬の効果はあまり大き



くありません。

そのため、蕁麻疹の診療においては、治療を始める前にその患者さんの蕁麻疹のタイプを明らかにし、抗ヒスタミン薬による治療で期待される有効性について予め説明しておくことが大切です。また、蕁麻疹では、一人の患者がしばしば異なる種類の蕁麻疹の病型を合併しており、特に自発型の蕁麻疹に誘発型の蕁麻疹を合併している場合はその各々について治療の見通しを予め説明しておくことで、患者満足度を高めることができます。

抗ヒスタミン薬を選ぶ前に考えておくべきこと

痒みを伴う皮膚疾患では、この様に抗ヒスタミン薬が効きやすいものとそうでないもの、また、疥癬のように、抗ヒスタミン薬の効果は得られにくいけれども正しい診断さえできればその後の対処は比較的簡単なものがあり、抗ヒスタミン薬を選択する場合はまず抗ヒスタミン薬に期待し得る実際的な効果と意義をよく考えておくことが大切です。

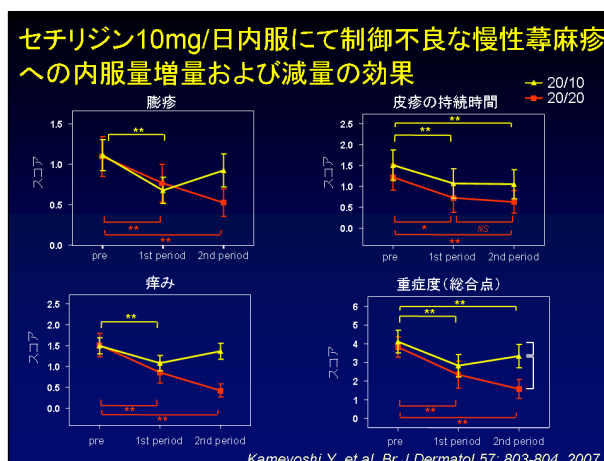
痒みを生じる疾患を治療、予後の点で分けると、①適切に診断すれば解決できるもの、②診断はできて現代医療ではほとんど良い方法がないもの、③アトピー性皮膚炎や慢性蕁麻疹の様に、罹病は長期に及ぶが治療効果が期待できるもの、そして④他の重篤な疾患を除外する必要があるもの、のように纏めることができます。

抗ヒスタミン薬の対症的内服と予防的内服

また、抗ヒスタミン薬の効果発現までの時間については、間欠的に軽度の症状が現れる症例や食物依存性運動誘発アナフィラキシーの様に、症状が出始めてから内服するものについては内服後 1 分でも速く効果が現れるものが良く、その目的では T_{max} 、すなわち内服後血中濃度が最大になるまでの時間が短いものほど有利といえます。一方、急性蕁麻疹の様に、毎日現れるが 1 回の症状は数時間以内に治まるものに対しては、効果発現までの時間は数時間以上経過してからでも良いので、日単位でできるだけ早いものが良い、ということになります。

抗ヒスタミン薬の増量と変更

そして、通常量の抗ヒスタミン薬を数日以上内服しても効果不十分な場合は、それまでにある程度効果を確認できている抗ヒスタミン薬を増量することで、さらに大きな臨床効果を期待し得ます。この点については、我が国で市販されている抗ヒスタミン薬ではセ



チリジン³⁾、およびエピナスチン⁴⁾でエビデンスがありますが、おそらく他の第2世代の抗ヒスタミン薬でも同様の効果があると期待されます。また、1種類の抗ヒスタミン薬で全く効果が得られなくても、他の種類の抗ヒスタミン薬では高い効果が得られることがあり、特に誘発可能なタイプの蕁麻疹では変更を試してみる価値があるでしょう。

妊婦・授乳婦への投与

最後に、妊婦、授乳婦への抗ヒスタミン薬の投与ですが、妊婦では基本的に妊娠初期は内服を中止します。具体的には、妊娠可能な女性では内服を続け、月経の中断により妊娠の可能性が示唆された場合には、いったん内服を中止することで対処します。授乳婦では、妊婦に対する相対的安全性の高いクロルフェニラミン、セチリジン、ロラタジンなどが優先されますが、その他の薬品については、国立成育医療センター、妊娠と薬情報センターのホームページ⁵⁾をご参照下さい。

参考文献

1. Kawashima M, et al. Br J Dermatol 148: 1212-1221, 2003
2. 川島眞ら. 臨床皮膚 60: 661-667, 2006.
3. Kameyoshi Y, et al. Br J Dermatol 57: 803-804, 2007
4. 古川福実他. 日皮アレルギー会誌 14 : 97-102, 2006
5. <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>