

アトピー性皮膚炎に対する抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬に関する研究

分担研究者 溝口 昌子 聖マリアンナ医科大学皮膚科主任教授

研究要旨

成人アトピー性皮膚炎 70 例に抗ヒスタミン作用を有する抗アレルギー薬の効果に関するアンケート調査を行った。その結果やや有効以上は掻痒が 75.8%、皮疹は 58.6%で、有意の差で($P<0.05$)掻痒に対する評価が高かった。軽症者程、高い評価をする傾向にあったが、有意の差はなかった。

A 研究目的

抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬は共にアトピー性皮膚炎の治療薬として適応が認められている。通常、ステロイド外用剤との併用で使用されるためもあり、市販後の調査はステロイド外用の制限なしに行ったものが多い。外用量の減少、ステロイド薬のランクの下降がみられても、ステロイドで皮疹を改善させた結果であって、直ちに内服薬の影響とは考えられないとの意見もある。また、開発時の二重盲検法による評価は蕁麻疹にたいするものはあっても本症に対するものは極めて少ない。そこで、本薬の効果をより正確にみる目的でステロイドのランクに制限を加えた塩酸エピナスチンを使用した臨床試験を計画し施行中であるが、現在症例数が目標に達していないため、今回は予備調査として行った患者自身の抗アレルギー薬に対する評価を主に報告する。

B 方法

外来通院中の日本皮膚科学会の診断基準を満足したアトピー性皮膚炎患者 70 名を対象とした。まず厚生省アレルギー総合研究所と厚生科学研究により示されたアトピー性皮膚炎治療ガイドラインによる皮疹の重症度分類を用いて患者の重症度を調べた。次にアンケートで現在内服中の抗アレルギー薬に対する飲みやすさ、痒みに対する効果、皮疹に対する効果を尋ねた。飲み易さは良い、普通、悪いの項目を設け、皮疹とかゆみに対しては有効、やや有効、無効、不明の項目を設け、該当する項目を選択してもらった。今後の内服継続希望の有無も調べた。また、内服開始

時の皮疹の重症度、調査時の重症度、併用内服薬、併用外用薬、検査異常値を調査した。

C 結果

対象患者は 70 例で、年齢は 16~66 歳 (平均 31 ± 11) で、男女比は 38 : 32 であった。重症度は軽症 16 例、中等症 31 例、重症 18 例、最重症 5 例であった。内服した抗アレルギー薬は塩酸エピナスチン、塩酸セチリミン、エバスチン、オキサトミド、ターフェナジン、フマル酸ケトチフェン、その他 2 種である。皮疹に対して有効と答えた人数は 13 例、やや有効が 28 例 (やや有効以上 58.6%)、無効 9 例、不明 20 例、無回答 0 例であった。痒みに対しては有効 26 例、やや有効が 27 例 (やや有効以上 77.8%)、無効 4 例、不明 13 例、無回答 1 例であった。飲み易さは良い 35 例、普通 33 例、悪い 0 例、不明 2 例、無回答 2 例であった。今後の経過に関しては継続希望 47 例、中止希望 11 例、不明 12 例であった。有効とやや有効以上の頻度を無効と不明の頻度と比較すると有意の差 ($P<0.05$) で皮疹より掻痒に対し有効と考えている人が多かった。皮疹と痒みの効果をあわせると軽症者程抗アレルギー薬を有効と回答した割合が高い傾向にあったが有意差はなかった。但し掻痒に対する有効性と皮疹に対する有効性の間には相関はなかった ($R=0.3$)。

また抗アレルギー薬内服が原因と考えられる検査異常値はなかった。

D 考案

今回使用した抗アレルギー薬は 9 種類で全て抗ヒスタミン作用を持ち、同時にヒスタミンを含むケミカルメディエーター遊離抑制作用も持っている。但し抗ケミカルメディエーター作用に関しては抗ロイコトルエン拮抗作用あるいは抗 PAF 拮抗作用の両方あるいは一方を持つものなど様々である。また、好酸球遊走能抑制作用を持つものもある。

抗アレルギー薬の効果に対する患者の評価は高く、特に軽症者に高かった。掻痒に対し皮疹より有意に効果が高かったことから、本薬は *in vivo* で抗ヒスタミン作用とヒスタミン遊離抑制作用が有効に働いている可能性が考えられる。内服薬が切れると痒くなるので続けて内服したいという患者がかなりいたこともこの可能性を示唆している。

アトピー性皮膚炎では掻破が皮疹の増悪を促進すると言われているが、今回の結果では、掻痒に対する有効性と皮疹に対する有効性の間には相関がなかった。このことは掻痒の改善のみでは皮疹の改善は望めないことを示唆している。また成人の本症患者は苔癬化を伴う慢性病変を有する者が多い。苔癬化病変には多数の肥満細胞が増殖していることが示されている。従って掻破などの刺激で容易にヒスタミンが遊離され掻痒を生じる可能性があり、掻痒に対する域値が低いとされる本症患者は掻痒に苦しみ、睡眠障害の原因にもなっていると考えられる。今回、患者側が自覚した抗アレルギー薬の本症の掻痒に対する有効性にはこのような背景をある程度反映していると考えられる。しかしながら、本薬の内服のみでは皮疹に対する有効性は充分でなく、ステロイド外用などによる治療の併用が必要と考える。

今回の調査と同時に我々は幼小児のアトピー性皮膚炎にも同様の調査を行った。用いた薬剤は抗ヒスタミン作用とヒスタミン、ロイコトルエン遊離抑制作用、抗ロイコトルエン作用のあるオキサトミドドライシロップである。症例が 23 例と少ないため詳細の報告を省くが、ステロイド外用薬を変えずに本剤を 2 週間投与し、投与前後に母親の協力で掻痒の改善度を調べ、皮疹の改善度は皮疹をスコ

ア化し医師が判定して比較した。その結果、有意の差で皮疹より掻痒の改善をみた ($P<0.01$)。

わずか 3 例ではあるが、この幼小児対象に 2 週間ステロイド外用をせず保湿剤で本薬の投与を行った所、掻痒と皮疹共に改善をみなかった。成人の本症と異なり、幼小児の皮疹は急性皮膚炎であることが多く、ステロイド外用は治療上必要と思われる。今後は幼小児患者の急性皮膚炎のないアトピー皮膚（乾燥型湿疹）の掻痒に対し本薬の有効性を検討する予定である。

薬剤の有効性を検討するためにはプラセボを対称とした二重盲検法が最も正確な手段である。しかしながら、大学レベルでプラセボを作製するのは困難であり、また既に発売されており有効性が示されている薬剤に関する調査でプラセボを用いることは、患者のインフォームドコンセントを得る上でも困難である。今後は現在施行中の塩酸エピナスチンを使用した長期内服効果の検討で症例数を増やしていく予定である。本試験では使用ステロイドのランクに制限を加え、皮疹をスコア化して経過を追い、皮疹、掻痒、睡眠障害などを visual analog score (VAS) で調べて、より正確に皮疹と掻痒に対する本薬の影響を検討する予定である。

E 結論

抗アレルギー薬の効果の患者の評価は高かった。

F. 研究発表

1. 論文発表。準備中。
2. 学会発表。第 30 回日本皮膚アレルギー学会発表予定。(平成 12 年 7 月 22、23 日)

課題名 アトピー性皮膚炎に対する紫外線療法の有効性と安全性に関する研究

氏名 分担研究者 吉池 高志

所属機関 順天堂大学医学部教授（順天堂伊豆長岡病院皮膚科）

研究要旨：紫外線療法は比較的中程度以上のアトピー性皮膚炎に対して有効な治療法である。とくにPUVAは強力な方法であり、19名に対して実施した。ソラレンの内服によるもの11名、外用によるもの9名によって比較したところ、ともに有効であったが、両者の効果に差はなかった。しかし、刺激反応は外用法で、色素沈着は内服法で多く観察された。

A. 研究目的

わが国における紫外線療法のアトピー性皮膚炎に対する治療における位置づけは、難治例に対する第2選択（特殊療法）である。その有効性については内外で従来より客観的に認められている。加えるに、煩雑性や習熟を要する問題はあるもののその副作用は比較的少ない。そういった点を鑑みて、欧米ではこれを標準治療の一つに加えるのが普通である。ただ、我が国においては、アトピー性皮膚炎に対する一部の紫外線療法の保険適応が認められていないことに加え、手技が煩雑なこともあって、ごく一般的に行われているものとはいいがたい。ただ、紫外線照射装置は多くの皮膚科診療施設に設置されていることもあって、難治性アトピー性皮膚炎患者の増大に伴って、今後その使用も増えていくであろうことが十分予想される。

紫外線療法と一口にいても、その方法は治療エネルギーや照射深度の異なるUVA（長波長紫外線；ultraviolet A）・UVB（中波長紫外線；ultraviolet B）に加えてUVA+B・PUVA（光化学療法；psoralen plus ultraviolet A）・UVA-1と多彩である。しかしながら、各方法の長所・短所についてはよく知られているものの、同一条件下での比較検討がなされていないのが実状といえてよい。そこで、強力な治療法であるPUVAの有効性と安全性を再評価するのに併せて、これら異なる方法を比較検討する。とくに平成11年度はPUVAの内服法・外用法の比較検討を行った。

PUVA療法はソラレンを投与した後に、UVAを照射して、励起されたソラレン分子が生物学的作用を発揮することによって、全身的・局所的免疫調整作用を通じて、アトピー性皮膚炎の症状を抑制する効果がある。ソラレンの投与方法には、内服と外用の

2法があり、欧米では内服が一般的である。一方、我が国では約70%の施設が外用法を採用しており、諸外国とは異なった手法が採られている。本研究では、PUVA療法のアトピー性皮膚炎に対する効果を再評価すると同時に、ソラレンの投与方法による効果と安全性を比較検討することにより、今後、我が国における本法の標準化もしくは使い分けの可能性について、検討した。

B. 研究方法

用いた光源は長波長紫外線UVA(320-400nm 東芝FL600)で、照射装置としてはデルマレイTS形(全身用立形)を使用した。重症度は古江らの方法に従った(スコア0~20)。頭頸部皮疹は臨床症状から、慢性湿疹型・急性湿疹型・紅斑型に分類した。外用PUVA 8名(男2:女8, 平均年齢28.6歳, 重症度平均16.3, 頭頸部重症度平均3.3, 平均罹病期間10.3年, IgE平均3663IU/ml, 末梢好酸球平均2.2%, 血清LDH値平均478.5IU/ml, スキンタイプI: 1名, スキンタイプII: 5名, スキンタイプIII: 2名), 内服PUVA 11名(男4:女7, 平均年齢22.3歳, 重症度平均13.3, 頭頸部重症度平均3.5, 平均罹病期間10.4年, IgE5490IU/ml, 末梢好酸球平均6.6%, 血清LDH値平均478.0IU/ml, スキンタイプI: 1名, スキンタイプII: 6名, スキンタイプIII: 4名)の計19名に対して、入院の上、週6回の照射を実施した。外用法は0.3%メソキサレンを外用直後、内服法についてはメソキサレン1mg/kg投与2時間後にUVAを照射した。初回照射量はスキンタイプに基づきJapanese Skin Type Iでは、外用0.5J/cm²(内服1.0J/cm²), 同様にType IIで1.0J/cm²(2.0J/cm²), Type IIIで1.5J/cm²(3.0J/cm²)とした。2回ずつ、30-

50%の増量を行い、刺激反応のみられる時点で維持量とした。

刺激反応については、自覚的な刺激感、他覚的な紅斑・落屑をもって判定した。

C. 研究結果

内服・外用PUVAは全例に有効で、両者の間に有意の差を認めなかった。治療終了2ヶ月以上再発の見られなかったものを「治療経過がよい」、2ヶ月未満に再発を見たものを「治療経過がわるい」と判定したところ、外用PUVAで「よい」が7名、「わるい」が1名、内服PUVAで「よい」が9名、「わるい」が2名であった。照射回数にも有意差を認めなかったが、累積照射量は内服：外用=9.8J/cm²：3.1J/cm²と当然内服で多かった(p=0.0034)。

副作用に関しては、皮膚刺激反応は外用PUVAで(なし0, 軽度1, 中等度5, 高度1), 内服PUVA(なし6, 軽度3, 中等度2, 高度0)よりも多く(p=0.0066)見られた。一方、色素沈着は、内服PUVAで(なし0, 軽度1, 中等度3, 高度7)と外用PUVA(なし0, 軽度2, 中等度2, 高度3)よりも高頻度に認める傾向にはあったものの、統計学的に有意の差なかった。光線性色素沈着も内服PUVA(なし8, あり3)が外用PUVA(なし8, あり0)よりも多く観察されたが、有意差は認めなかった。

また、内服・外用PUVAを総合して、これらの治療法が、いかなる因子に影響されるかを検討すると、血清IgE値、血清LDH値、末梢好酸球数(%), スキンタイプ、罹病期間(年)、重症度、頭頸部皮疹型の中で、末梢好酸球数(p=0.0449)頭頸部皮疹(p=0.0472)において有意の相関を認めた。とくに頭頸部皮疹の臨床像において、治療終了2ヶ月以上再発の見られなかったものを「治療経過がよい」、2ヶ月未満に再発を見たものを「治療経過がわるい」と判定したところ、急性湿疹型は「よい」が7名、「わるい」が0名;慢性湿疹型では、「よい」が5名、「わるい」が0名であった。一方、紅斑型では「よい」が4名、「わるい」が3名と「紅斑」の有無が治療効果に最も影響を与えた(p=0.0472)。

D. 考察

光線療法とくに光化学療法は、その多彩な作用(細胞増殖抑制・細胞毒性・免疫調整)と選択性(皮膚の増殖・活性化細胞)によりアトピー性皮膚炎に有効

である。適用にあたってはrisk/benefit balanceを十分に考慮しなければならないが、選択的紫外線療法を含む新しい光源やソラレンの開発・併用療法など、riskを減じbenefitを高める工夫が着々と進んでいる。

光線療法の中にあつて、最も強力な治療効果をするのは、光化学療法のPUVA療法であり、今回の結果は、対象として重症例のみを選択したにもかかわらず、きわめて良好な結果を得た。ステロイド外用療法などと異なり、本法の大きな特長はその寛解期間の長さにある。対象症例の多くが2ヶ月以上の寛解期間を示すなど、ステロイド外用薬の長期連用の弊害を生じたり、治療抵抗性のものに対してはきわめて有用であると考えられる。

ただ、留意すべきは安全性の問題であり、本法の長い歴史から、安全に実施する基準は欧米をはじめ、我が国でも日本乾癬学会においてガイドラインが設けられている。本法の副作用には、急性に生じる皮膚光毒反応、すなわち皮膚刺激反応が頻度の高いものとしてよく知られている。この副作用は治療施行中、有効な治療効果を得るためには不可避なものといつてよいが、患者にとっては苦痛の大きい反応である。事前にその反応を最小限に食い止める工夫もまた必要である。今回の結果が示すのは、我が国で頻用されているソラレン外用投与による照射(外用PUVA)では、やはり高頻度に見られ、この面では内服法がすぐれていると思われる。アトピー性皮膚炎に対するPUVA療法における照射量は乾癬に対するそれよりも大きいために、事前に患者に説明と同意を得ておく必要がある。そういう意味では、我が国でも内服法がもっと評価されてもよからう。

治療中にしばしば見られるもう一つの反応が色素沈着であるが、これは内服法において高頻度に認められた。しかも、本来は慢性経過で見られる光線性色素斑が治療経過中に認められたことは、内服法において留意しておくべき点であろう。

E. 結論

PUVA療法は内服・外用ともにアトピー性皮膚炎重症患者に対して有効であった。しかも、重要なことはこの方法が、他の標準的な治療に抵抗するようなケース、あるいは副作用が生じているような場合にも効果があり、寛解期間も長いことである。

その操作・手技が煩雑なため、我が国では頻用されることがないが、欧米では第1選択治療として用いられることすらある。

ただ、光線治療の中でもPUVA療法は強力で、それなりの副作用もあるため、一応台選択治療となるべきかとも考えられる。

今回の研究において、明らかにされた第一は、そのような有効性があるにもかかわらず、成人型の難治な顔面紅斑に対しては再発が早いことである。ただ、他の治療の代替治療として、長期観察を行えば、結論は異なるかもしれない。

さらに、内服法と外用法の比較では、効果における差はなかった。

ただ、副作用・安全性の面からすると、皮膚刺激反応は外用法に多いものの、色素沈着は内服法に多い傾向が認められた。

両者の長短を考慮した使い分けが肝要と考える。