

図3 重症度別のSCORAD値の推移

A群(a, c), B群(b, d)を, 調査開始時の重症度により, それぞれ中等症群(a, b)と重症以上群(c, d)に分けた。* $p < 0.05$, NS: not significant.

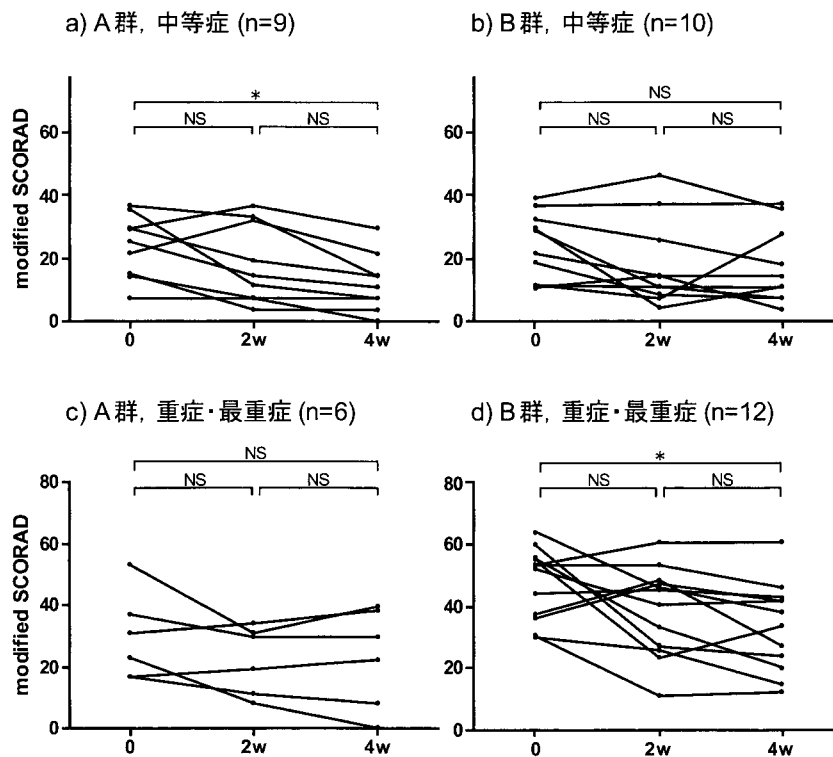


図4 他覚的所見の推移

SCORADより自覚症状スコアを除いたmodified SCORADの推移を示す。対象は図3と同様に分類した。

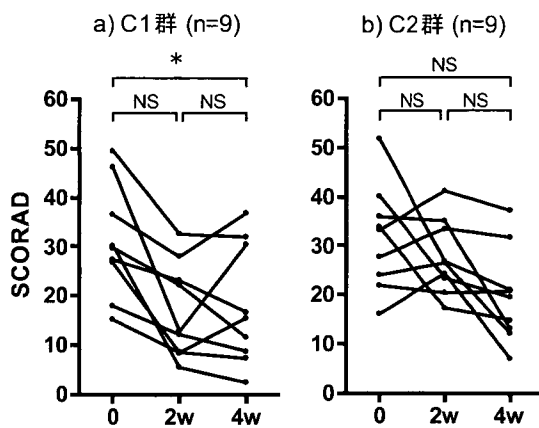


図5 C1群, C2群のSCORAD値の推移
* p<0.05, NS: not significant.

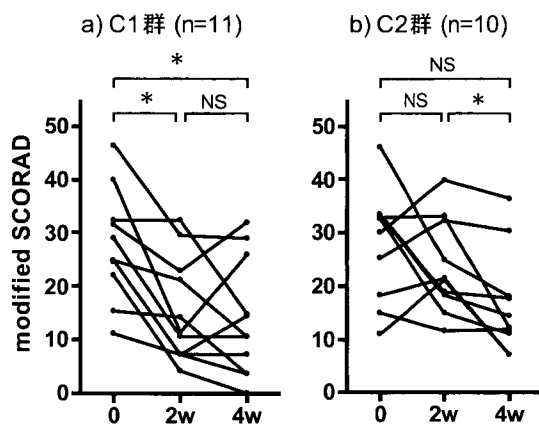


図6 C1群, C2群の他覚的所見 (modified SCORAD) の推移
* p<0.05, NS: not significant.

る」,あるいは,学校で把握している児童生徒のみでよい,と回答した。また,希望者を医師が診察して実際の対象者を選定することについてはすべての学校で賛同が得られたが,今回多数の希望者を診察する必要があった学校からは,定期健診の結果の利用,校医との連携を望む記載があった。

2) シャワー浴の実施に関して

シャワー浴の実施にあたり問題となった点については,昨年度の調査の際と同様に,プライバシーの問題,シャワー浴実施児童生徒とそれ以外の保健室訪室児童生徒両者への対応が困難であったことなどが挙げられた。児童生徒が休憩時間にシャワー浴をすることを忘れることも少なくないが,それに対しては,児童と次回の約束をする,学級担任との間で連絡カードを作る,などの工夫もみられた。また,管理職の理解と協力,学級担任との連携があれば実施に問題はないとする記載もあった。

今回の経験を基に,実際のシャワー浴は何人くらいまでが適当と考えられるか尋ねたところ,10人,6~8人と回答した学校がそれぞれ1校あったが,他の学校はいずれも2~3人以下と回答した。また,適当と考えられる実施時期については,今回実施した9月の他に6,7月を含める回答が多かった。

考 察

本研究では,客観的な指標により,学校でのシャワー浴がADの症状の改善に有用であることが示された。また,学校での対策として有意義に実施するための,対象者,実施時期の選択に関して重要と考えられる知見が得られた。

まず,4週間シャワー浴を実施した群(B群)としなかった群(A群)のSCORADの変化を比較(図2)することにより,シャワー浴の有効性が示された。これをADの重症度について検討すると,シャワー浴の効果は重症以上の群で明らかであり(図3),またシャワー浴実施時期については,調査期間のうち,より高温多湿で運動会の練習も多かった前半に実施した群でのみ4週後の有意な改善がみられた(図5)。これらの結果は,SCORADから自覚症状を省き,皮膚炎の所見のみから計算されるmodified SCORADについてみた場合にも同様であり(図4),炎症症状についてもシャワー浴の有効性が示されたと言える。C1, C2群の比較においては,それぞれのシャワー浴実施期間前後でmodified SCORADの有意な改善が認められているが,4週後の評価ではC1群のみ有意な変化であった(図6)。これはシャワー浴の実施期間が同じでも,その時期により最終的な結果に影響があることを示している。

夏季,特に運動会の練習の時期のADの増悪はしばしば経験されるが,今回の調査ではA群でもSCORADの増悪を認めた例は少なく,特に中等症群では,modified SCORADの有意な改善もみられた。これには,9月から10月にかけて涼しくなっていく時期に実施したことや,調査期間中もADの治療を継続したことが影響したと考えられる。また,今回の調査は希望者を対象としており,保護者のADに関する意識が高い症例が多いと推測され,皮膚科医の診察という介入が結果に影響した可能性も否定できない。ともあれ,この結果は,中等症以下のADでは,必ずしも学校でのシャワー浴が必要ないことを示唆している。

これまでADに対する学校でのシャワー浴の効果に関する客観的な検討はほとんどなされていない。望月らは群馬県の小学校において、5～6月から8週間または6週間のシャワー浴を実施し、その効果を検討している^{7),8)}。これらの報告では、シャワー浴実施期間中は、痒みや睡眠障害についての保護者の評価だけではなく、養護教諭の観察に基づく皮膚症状スコアも有意に改善したのに対し、シャワー浴をほとんど実施できなかった例ではスコアの改善がみられず⁷⁾、またシャワー浴により改善した例も、シャワー浴中止後は増悪した例が多かった^{7),8)}ことからシャワー浴の有効性が示されている。学校において実施する研究では、ランダム化対照試験の実施は困難であり、われわれも希望に基づいて割付を行った結果、シャワー浴実施群がより重症に偏る傾向があった。しかし、modified SCORADを指標に、同一期間におけるA群とB群の比較、あるいはC1、C2群における前半後半の比較によりシャワー浴の皮膚炎に対する有効性を確認することができ、さらに、重症度別による評価を加えることにより、学校での実施にあたり参考となる所見も得られた。

ADの重症度により効果が異なることは、シャワー浴を学校でのAD対策として考える上で重要である。設備、時間などの制約により、実際に学校でシャワー浴を継続できる人数は制限される。アンケート調査でも、実際にシャワー浴を実施した後の意見として、対象者は2～3人までが適当とする意見が多かった。これまでの全国、あるいは広島県での疫学調査により、学童期のADの有症率は10%程度であり重症以上の例は2～3.5%であることが示されている⁹⁾⁻¹¹⁾。本研究でも同じ重症度分類を使用しており、重症以上をシャワー浴実施の基準とすると、1校あたりの対象者数は限られることになる。実際に今回の参加者のうち重症以上の症例数は、多い学校で7例、全校児童数の1.2%であった(表1)。また、この重症度は、強い炎症を伴う皮疹の面積により診断されることから、比較的容易に対象者を選択できると思われる。なお、今後学校でのシャワー浴を実施する場合には、希望者が多かった場合の対応も問題となりうる。今回の調査でも、学校によっては希望者の半数が不適格と判断されたが(表1)、医師の診察により「軽症のためシャワー浴不要」と回答し、特に不満や混乱は生じなかった。アンケートでは、短時間に多くの希望者を診察するために、診察医と

ともに対応する学校側の負担を訴える回答もあったが、対象者の選定に関しては好評であった。実施にあたっては、個々の症例について痒みの程度やQOL障害の程度についても評価したうえで適格者を選定する必要があると思われるが、医師による皮疹の評価も重要と考えられる。ADの症状は変化するため、年度はじめの検診の結果がシャワー浴の必要性の判断にそのまま利用できるとは限らないが、今後の継続的な実施に向けては、校医や主治医との連携も検討する必要がある。

また、本研究により実施時期の選択も重要であることが示された。今回は、水泳指導およびその際のシャワー浴の影響を避けるために、9月からのシャワー浴を実施したが、実際の対策としては、アンケート調査の結果にも示されるように6、7月も実施すべきと考えられ、望月らの報告でも同時期のシャワー浴の効果が示されている。同じ期間シャワー浴を実施した場合にも、その時期により効果が異なることを考えると、学校での対策としてより適切な時期を検討する余地がある。その実施期間を限定することができれば、学校の負担を減らし、より実施が容易になることにつながる。

今後シャワー浴の普及を考える上で、今回の調査に参加した学校、養護教諭の経験に基づく感想、意見は重要である。多くの学校ではシャワー浴の適当な人数は2～3人以下と回答したが、10人、6～8人と回答した学校もあった。これらの学校では今回の調査でそれぞれ、それと同数の対象者にシャワー浴を実施している。シャワーの設置場所、対象者の学年、性別によっても担当者の負担、実施可能人数は異なってくるが、これらの学校の経験を生かすことによりある程度人数の調節は可能と期待される。

今回の結果からは、学校でのシャワー浴は対象者、実施時期を適切に選択することにより、実施が比較的容易で有意義なAD対策となりうることが示された。設備があることが前提にはなるが、今後は学校でのシャワー浴の普及に向けた努力が必要と思われる。そのためには、今回の調査を基に、シャワー浴の効果とともに実践的な実施法などについての資料を作成し、学校に提供することも有用と考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、今回の調査にあたりオブザーバーとして有意義なご指導を戴いた広島県教育

委員会，広島市教育委員会に深謝いたします。また，実際に調査にご協力いただいた各学校の校長，養護担当教諭の先生方，および各学校での診察を担当した先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) 河野陽一，山本昇壯監修，平成8年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー総合研究および平成9-16年度厚生労働科学研究：アトピー性皮膚炎治療ガイドライン2005，冊子，2005。 http://www.jaanet.org/medical/images/skin2005_medical.pdf
- 2) 秀道広，亀好良一，田中稔彦：学校におけるアトピー性皮膚炎，アレルギー疾患対策に関するアンケート調査結果報告。広島医学 58: 800-812, 2005.
- 3) Hide M, Tanaka T, Yamamura Y, Koro O, Yamamoto S: IgE-mediated hypersensitivity against human sweat antigen in patients with atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 82: 335-340, 2002.
- 4) アトピー性皮膚炎小委員会：学校生活におけるアトピー性皮膚炎 Q & A. 東京. 財団法人日本学校保健会. 1999
- 5) 秀道広，亀好良一，田中稔彦：アトピー性皮膚炎に対するシャワー浴の効果に関する調査予備調査結果報告。広島医学 59: 987-991, 2006.
- 6) European Task Force on Atopic Dermatitis: Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology 186: 23-31, 1993.
- 7) 望月博之，滝沢琢己，荒川浩一ら：アトピー性皮膚炎に対する小学校でのシャワー浴の有効性。日本小児科学会誌 107: 1342-1346, 2003.
- 8) 望月博之，森川昭廣：アトピー性皮膚炎における小学校でのシャワー浴の効果について。日皮アレルギー 13: 174-179, 2006.
- 9) 玉置邦彦：小学校健診によるアトピー性皮膚炎の患者数実態調査に関する研究『アトピー性皮膚炎の患者数の実態および発症・悪化に及ぼす環境因子の調査に関する研究』厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業，平成14年度総括・分担研究報告書（主任研究者：山本昇壯）pp13-15, 2003.
- 10) 秀道広，望月満，田中稔彦ら：広島県におけるアトピー性皮膚炎患者に関する実態調査（第2報）一年齢別有症率調査一。広島医学 55: 753-760, 2002.
- 11) 秀道広，望月満，田中稔彦ら：広島県におけるアトピー性皮膚炎患者に関する実態調査（第3報）一年齢別有症率調査一。広島医学 56: 790-795, 2003.

広島県地域保健対策協議会アトピー性皮膚炎対策特別委員会

委員長	秀道広	広島大学大学院医歯薬学総合研究科
委員	有田昌彦	ありた小児科・アレルギー科クリニック
	岡野伸二	岡野皮ふ科クリニック
	亀好良一	広島大学大学院医歯薬学総合研究科
	高路修	県立広島病院
	田中稔彦	広島大学病院
	谷口昌信	広島県福祉保健部保健医療総室保健対策室
	西美和	広島赤十字・原爆病院
	堀江正憲	広島県医師会
	宮迫英樹	広島市佐伯区厚生部健康長寿課
	望月満	独立行政法人国立病院機構 呉医療センター
	森田健司	森田皮膚科医院
	山本匡	ながつき会山本皮膚科医院

4 抗ヒスタミン薬・ 抗アレルギー薬

Evidence-Based Medicine ; H₁-receptor antagonists
for atopic dermatitis

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学

たなか としひこ ひで みちひろ
田中 稔彦, 秀 道広



田中 稔彦
1989年広島大学医学部卒業。93年
広島大学医学部附属病院医員, 94年
広島大学医学部附属病院助手, 2003
年広島大学医学部附属病院講師。
研究テーマはアトピー性皮膚炎の臨
床, 疫学的検討。趣味は読書

Key words : アトピー性皮膚炎, 抗ヒスタミン薬,
抗アレルギー薬, EBM, H₁受容体

Abstract

アトピー性皮膚炎の痒みに対して抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬は有効であるか否か, という臨床上の命題には, 正しく診断された患者を対象とした臨床試験の検討によってこそ信頼できる答えが得られる。平成15年までにまとめられたシステマティックレビューでは, 23件の臨床試験が抽出され, そのうち有効との結果は16件, 無効との結果は5件であった。その中で唯一エビデンスレベル1bの臨床試験はフェキソフェナジンの有効性を証明したもので, プラセボに比較して有意に痒みスコアを低下させるという結果であった。日常診療では, これらの結果を踏まえ, 個々の患者の事情にあわせて抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の必要性を判断することが大切である。

はじめに

我が国で処方されるほぼ全ての抗ヒスタミ

ン薬・抗アレルギー薬は, アトピー性皮膚炎, アトピー性皮膚炎を含む湿疹皮膚炎群, あるいはそれらに伴うそう痒に保険適応があり, 多くのアトピー性皮膚炎患者に日常的に処方されている。日本皮膚科学会のアトピー性皮膚炎治療ガイドライン¹⁾でも, 痒みに対しては適宜補助的に使用することが示されている。一方欧米のアトピー性皮膚炎治療に関するコンセンサス²⁾では, 「睡眠障害を伴う強い痒みがある場合には鎮静作用のある抗ヒスタミン薬が有効である」と記載されてあるのみで, 軽症例を含むアトピー性皮膚炎全般における基本薬的位置づけとはなっていない。アトピー性皮膚炎という患者数の多い疾患に対する抗ヒスタミン薬の使用実態に, 日本と欧米で大きな相違があるのは歴史的, あるいは医療制度上の違いといった背景があるためであろう。

しかしそれらの背景の違いはさておき, アトピー性皮膚炎における痒みの病態と, 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬に期待しうる薬理作用を考え直し, これらの薬剤の有効性に関する臨床試験の結果を整理して科学的に分

析することは、日常診療において多く遭遇するアトピー性皮膚炎に対して抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬を使用するか否かを判断する上で有用であろう。

1. アトピー性皮膚炎の痒みの病態と 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬に 期待される薬理作用

抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬により最も高い効果が期待でき、かつその標準治療となっている疾患として挙げられるのは蕁麻疹であろう。蕁麻疹は、何らかの要因によって活性化したマスト細胞から遊離されたヒスタミンが血管内皮細胞上のヒスタミン H_1 受容体に作用し、毛細血管の拡張と血漿漏出を生じることが基本的病態である。抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬とはヒスタミン H_1 受容体拮抗薬の通称であり、ヒスタミンにより出現する紅斑と膨疹に対する投与は理論的に極めて妥当であろう。実際、様々な治験データでは慢性蕁麻疹患者の概ね8割程度に明らかな有効性が認められている³⁾。

一方アトピー性皮膚炎の場合は、血清中の総IgE濃度や種々の抗原特異的IgE濃度が高値であることが多く、ダニ抗原などの環境抗原を皮内注射すると紅斑と膨疹を生じることなどから、皮膚炎と痒みの病態の一部にマスト細胞の活性化が関与しうることが多く指摘されているが、アトピー性皮膚炎の痒みにマスト細胞の活性化あるいはそれによって放出されるヒスタミンがどの程度寄与しているのかという点については確たる証明がない。そのため、患者あるいは動物実験を用いた*in vivo*での抗ヒスタミン薬の効果を証明することは重要である。わけても患者の痒みに対す

る効果を検証する臨床試験は最も重要であるが、その点については次に述べる。

まず動物実験によるアトピー性皮膚炎の痒みに対する抗ヒスタミン薬の有効性を証明した報告⁴⁾は多いが、投与された薬剤の投与量は概ねヒトでの使用量の10倍以上であることが多い。またアトピー性皮膚炎における痒みにはヒスタミンばかりでなく、マスト細胞の活性化によってヒスタミンとともに産生・遊離されるロイコトリエンやプロテアーゼ、あるいは末梢神経末端から放出されるSubstance Pなどのニューロペプチドも関与していることが考えられており、ヒスタミンの作用を阻害するのみではアトピー性皮膚炎の痒みの改善は十分には期待できない。なお抗アレルギー薬は、抗ヒスタミン作用のみならず、炎症に関わる他のメディエーターの遊離抑制作用、あるいは拮抗作用を有することが*in vitro*および動物実験で示されているが、その際用いられている薬剤濃度の多くは通常量の薬剤内服でもたらされる臨床的血中濃度の数十倍から数千倍であり、ヒト生体内で臨床的に期待しうる根拠としては弱い。

2. アトピー性皮膚炎治療における 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の ヒトにおける有効性についてのエビデンス

アトピー性皮膚炎の痒みに対して抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬が有効であるか否か、という疑問に対しては、試験管内での細胞レベルでの効果や動物実験によって答えられるものではなく、実際の患者に投与した効果を評価する臨床試験によってこそ真の答えが得られる。しかし臨床試験はデザインの設定の仕方によって得られる結果の信憑性は大

大きく異なり、被験者、観察者の主観や試験薬剤以外の要因の介入をできるだけ排除した試験がより正しい結果をもたらす。アトピー性皮膚炎治療に対する抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の有効性を調べた臨床試験はこれまでにいくつか報告されているが、それらの信頼性を吟味し、エビデンスレベルの高い臨床試験を抽出して得られた結果を参照することが必要である。

その目的に沿って平成14年から15年に厚生労働科学研究班「アトピー性皮膚炎の既存治療法のEBMによる評価と有用な治療法の普及」(班長：九州大学皮膚科古江増隆教授)が、アトピー性皮膚炎の種々の治療法についての有用性をEBMの視点から再評価した⁵⁾。抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の有効性については聖マリアンナ医大皮膚科の溝口教授が分担研究を行った。その研究では、アトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬による治療の文献を、2000年までのものについては既に出版されているシステマティックレビュー^{6,7)}に基づき、それ以降についてはPubMedから「(atopic dermatitis OR atopic eczema) AND antihistamines」の検索式で検索した。日本国内の文献は医学中央雑誌から「(皮膚炎-アトピー性/TH or アトピー性皮膚炎/AL) and (“Histamine Antagonists” /TH or 抗ヒスタミン薬/AL)」の検索式で検索した。それにより一定以上のエビデンスレベルの文献は合計23件抽出された。それらの要約を表に示す。

アトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の臨床試験の文献23件のうち、アトピー性皮膚炎に効果有り結論づけている文献は16件であり、効果がないとした文献は5件であった。その他の1件は

薬剤間の効果の比較であり、もう1件は安全性評価の試験であった。評価項目としては患者の痒みをVASスケールで測定したものの、皮疹の症状スコア、全般改善度などを設定していた。導入期間と試験期間をあわせた追跡期間は4週間程度までのものが多く、効果判定のための投薬期間は3日間で終了するものから8週間にわたるものもあった。薬剤の臨床試験においては、検討症例数が多いこと、プラセボを対照としていること、薬剤の割付が無作為であること、二重盲検を行っていること、前向きの試験であること、多施設の参加があることなどがエビデンスの質のレベルが高い条件として挙げられている。抽出された文献のほとんどがこういった条件を十分には満たしておらず、エビデンスの質のレベルは高いものとは言えなかった。

それらのなかでKawashimaら⁸⁾の行ったフェキソフェナジンのアトピー性皮膚炎の痒みに対する効果の検討は、多施設による大規模二重盲検無作為割付プラセボ対照比較試験であり、エビデンスの質のレベルは高い。この試験のエビデンスレベルは1bと評価され、アトピー性皮膚炎の痒みに対する抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の効果を検証したものとしては随一である。この試験では患者の痒みを昼と夜とに分け、それぞれ0から4までの5段階にスコア化し(最大値は8)、1週間の観察期間を経てプラセボ投与群とフェキソフェナジン投与群での各々のスコアの推移を記録した。その結果、試験開始1週間後の痒みスコアはプラセボ投与群では4.79から4.29へ0.5しか低下しなかったのに対し、フェキソフェナジン投与群では4.68から3.94へ0.75低下した。すなわちフェキソフェナジンを内服した方が、痒みの改善幅としては0.25ほど

表 文献の要約

	試験薬剤	症例数	試験デザイン 追跡期間	評価項目	結果
1	アタックス容量 2群	12	二重盲検RCT 1週間	痒み、臨床症状	いずれの容量でも痒み、皮膚症状に効果有り
2	アタックス対 ヘリアクチン	20	二重盲検RCT 1週間	痒み、臨床症状	アタックスはヘリアクチンに比べ有意に痒みに効果有り
3	ホラミン対 フテホ	155	二重盲検RCT 4週間	痒み、症状重症度	フテホに比較して有意差なし
4	アクリハスチン対トリル タン対フテホ	49	二重盲検RCT 2週間	痒み、臨床症状	アクリハスチン、トリルタンともに痒みを部分的に軽減する
5	トリルタン+アルタ軟膏 対リネロン軟膏	64	RCT 6週間	痒み、臨床症状、 全般改善度	トリルタン併用群がステロイド外用単独よりも効果があり
6	トリルタン対アタックス 対ヒスマール	52	1重盲検RCT 4週間	臨床症状	抗ヒスタミン薬はいずれも有効でありヒスマールの効果は持続する
7	トリルタン対 フテホ	30	二重盲検RCT 2週間	痒み	接触蕁麻疹がある患者の一部で有効
8	トリルタン対 フテホ	28	二重盲検RCT 1週間	痒み、表皮剥離	効果なし
9	トリルタン対 タハジール	25	二重盲検RCT 3日	痒み	いずれの薬剤もフテホと差なし
10	ジルテック対 フテホ	178	二重盲検RCT 4週間	痒み、臨床症状	鎮静は痒みの減少に影響すると考えられるがジルテックは他の原理で効いている
11	ジルテック対 フテホ	23	二重盲検RCT 8週間	痒み、臨床症状	小児の痒みに効果有り
12	クラリチン対 ジルテック	118	二重盲検RCT 2週間	痒み、臨床症状	いずれも同様に効果有り
13	アセブチン対 ジルテック	アトピー性皮膚炎74例と 蕁麻疹244例	二重盲検RCT 2週間	痒み、臨床症状	蕁麻疹と比べアトピー性皮膚炎に対する効果は弱い
14	ジルテック対 フテホ	817	二重盲検RCT 18ヶ月	安全性	安全性が高い
15	クラリチン対アタックス 対フテホ	41	二重盲検RCT 1週間	臨床症状	クラリチンはアタックスに対して有意に痒みに効果がある
16	クラリチン対 フテホ	16	二重盲検RCT 2週間	痒み、臨床症状	クラリチンはフテホに比べ有意に痒みに効果がある
17	アセブチン容量 3群	183	二重盲検RCT 4週間	臨床症状、 全般改善度	改善率は容量依存的であった
18	アセブチン容量2群 対ザジテン	182	二重盲検RCT 4週間	臨床症状、 全般改善度	アセブチン容量2群はザジテンと有効性に差がない
19	アセブチン 対タハジール	50	二重盲検RCT 8週間以上	痒み、臨床症状、 全般改善度	成人型アトピー性皮膚炎に対しアセブチンによる著明改善が有意に多かった
20	ザジテン 対タハジール	284	二重盲検RCT 4週間	痒み、臨床症状、 全般改善度	ザジテンはタハジールに比較して有意に優れている。ザジテンは痒みだけでなく皮膚症状も改善する
21	アレグラ 対フテホ	575	二重盲検RCT 1週間	痒み	アレグラ投与により痒みに対して迅速かつ有意な改善を示した
22	LN2974 対フテホ	10	二重盲検RCT 3日間	痒み、搔破行動	痒み、搔破行動にフテホとの有意差なし
23	ザジテン+ヒドロコル チゾン外用 対リネロン軟膏	212	RCT 6週間	痒み、臨床症状	外用単独よりもザジテン内服併用群が有意に高い改善があった。皮膚所見も改善した。

文献5)より改変した。
薬剤名は日本での商品名で記載した。

多くが期待できると言える。また、痒みスコアが1以上改善した症例数は、フェキソフェナジン投与群が33.3%であるのに対し、プラセボ群は24.1%であり、各々に5%以下の危険率をもって有意差が認められた。

3. 日常のアトピー性皮膚炎診療における 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の 使用について

臨床医がある患者に対してある薬剤を処方する際には、患者に下した診断名への保険適応、同じ診断の患者に奏効した個別の経験、推定された病態に対する薬理作用、あるいは臨床試験での有効性のエビデンスなど、いろいろなレベルでの知識に基づいてその妥当性を判断している。アトピー性皮膚炎患者に対して種々の抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬を処方する際にも、単にその薬剤がアトピー性皮膚炎に保険適応があるから処方する、という健康保険適応上の知識だけでなく、確かな経験あるいは科学的根拠に基づいた判断が必要であろう。科学的な根拠とは動物実験や細胞を用いた実験室での薬理作用ばかりでなく、最終的には質の高い臨床試験によって得られるものであるが、現時点では信頼性の高い臨床試験結果は少ない。また数少ない信頼できる臨床試験によって証明されたのは、フェキソフェナジンを内服することによってアトピー性皮膚炎の痒みスコアを1週間で4.68から0.75だけ改善させるというものであった。しかし長期内服継続による皮膚炎の改善効果やステロイド外用量の減量効果は未だ十分には証明されていない。

アトピー性皮膚炎の病勢には種々の悪化因子のほか、スキンケアやステロイド外用薬を

中心とした外用療法の実施状況などが大きく影響する。その中で抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬で証明された一般的な有効性を認識した上で、個々の症例における有効性を評価しながら使用する姿勢が必要であろう。

文献

- 1) 古江増隆, 他: 日本皮膚科学会雑誌 114: 135-142, 2004.
- 2) Ellis C., et al.: Br J Dermatol 148 (Suppl. 63): 3-10, 2003.
- 3) 秀 道広: MB Derma 88: 30-36, 2004.
- 4) Hossen MA., et al.: International Immunopharmacology 5: 1331-1336, 2005.
- 5) 溝口昌子, 他: アトピー性皮膚炎～よりよい治療のためのEBMデータ集 (古江増隆編), 中山書店, 東京 2005.
- 6) Hoare C., et al.: Health Technology Assessment 4: 1-191, 2000.
- 7) Klein PA., et al.: Arch Dermatol 135: 1522-1525, 1999.
- 8) Kawashima M., et al.: Br J Dermatol 148: 1212-1221, 2003.

＜話題あれこれ＞

第22回日本皮膚病理組織学会

日本皮膚病理組織学会は下記の日程で
第22回日本皮膚病理組織学会を開催します

会 期: 2006年7月22日(土曜日)
会 長: 熊切正信(福井大学)
会 場: エーザイ(株)本社ホール
東京都文京区小石川4-6-10

TEL: 03-3817-5011 FAX: 03-3811-0985

連絡先: 福井大学医学部感覚運動医学講座
皮膚科学内 事務局長: 清原隆宏
〒910-1193

福井県吉田郡松岡町下合月23-3
TEL: 0776-61-3111 FAX: 0776-61-8112

※バックナンバーを会場で販売予定です。
お立ち寄り下さい。

medico color

汗のI型アレルギー

田中稔彦 広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学

アトピー性皮膚炎の皮疹の悪化因子は、幼小児期においては食事が、また成長するとダニやホコリなどの環境抗原が重要であることが治療ガイドラインに示されている。一方、発汗は幅広い年代で悪化因子として関与しているとされる(図1)。実際にアトピー性皮膚炎患者の多くは汗をかいたまま長時間過ごすとかゆみを生じ、皮疹は肘窩・膝窩などの間接屈曲部や頸部などの汗の溜まりやすい部分に集中する(図2)。

そこでアトピー性皮膚炎患者に本人の汗を濾過滅菌して皮内テストを行ってみると、約8割の患

者で皮内テストが陽性であった(図3)。一方、健康人では陽性となるのは1割程度であった。

末梢血好塩基球は細胞表面にIgE受容体を介して種々の抗原特異的IgEを結合しており、抗原刺激によりヒスタミンを遊離する。この性質を利用して、末梢血好塩基球を汗と反応させて上清中のヒスタミンを測定したところ、患者の約8割では汗に反応して種々の程度のヒスタミンを遊離した。なお、その程度は皮疹の重症度には相関しなかった。また健康人では皮内テスト同様に1割程度しか同じ反応が生じず、尋常性乾癬では陽性反

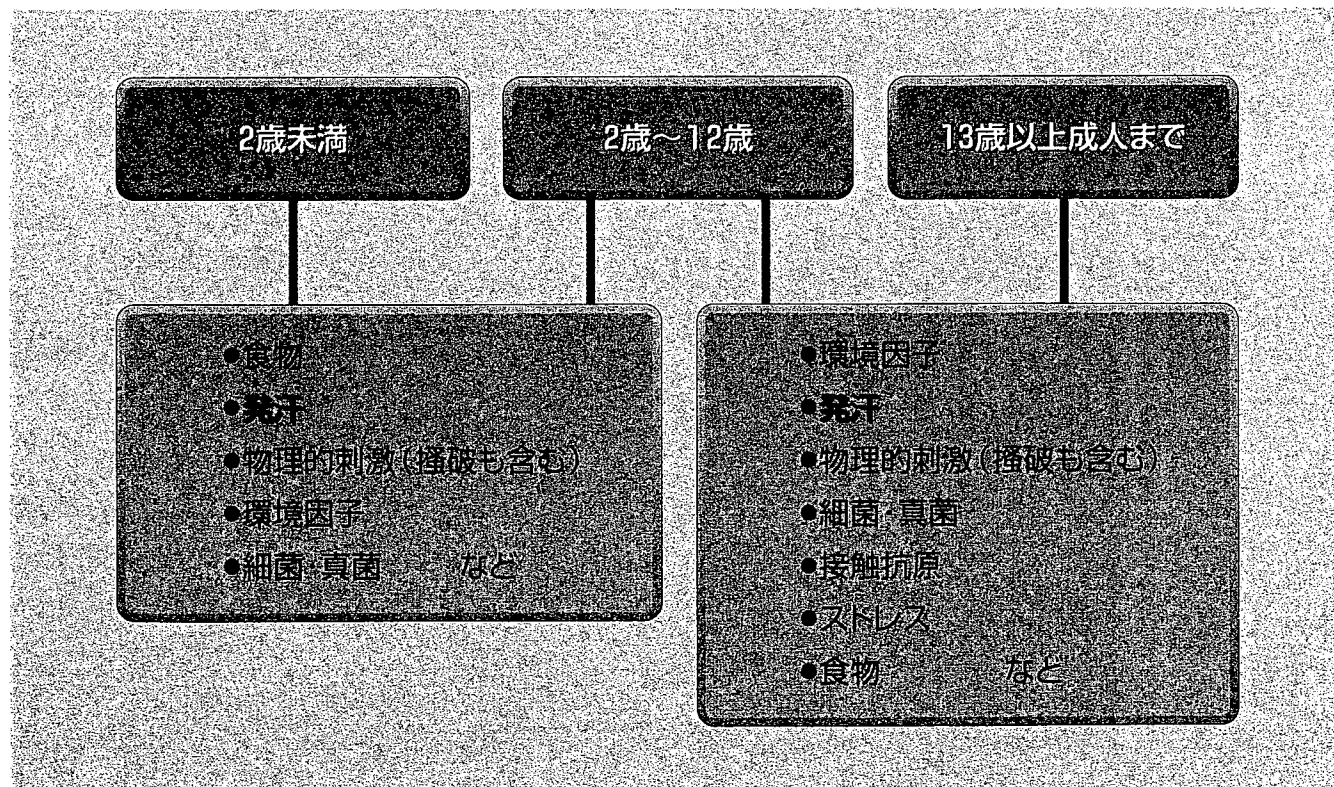


図1 アトピー性皮膚炎治療ガイドライン(厚生労働科学研究)に示されている年代層別の悪化因子

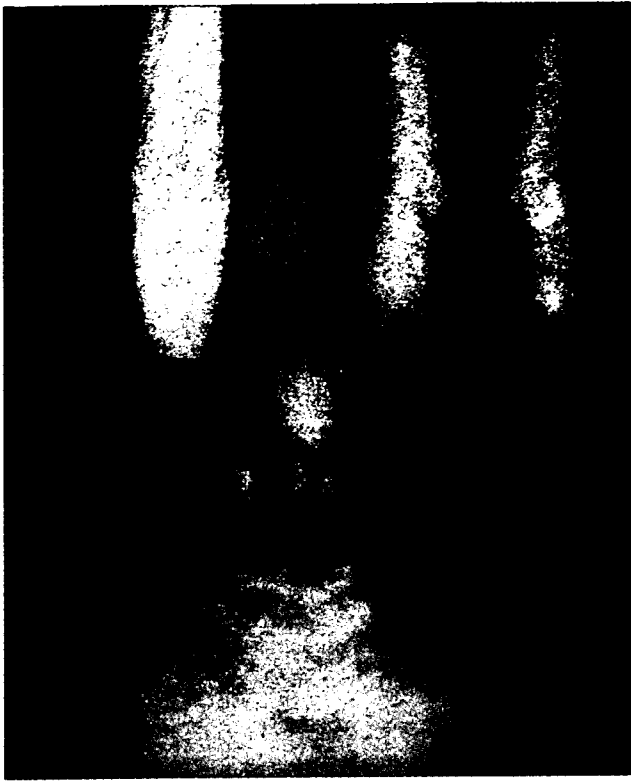
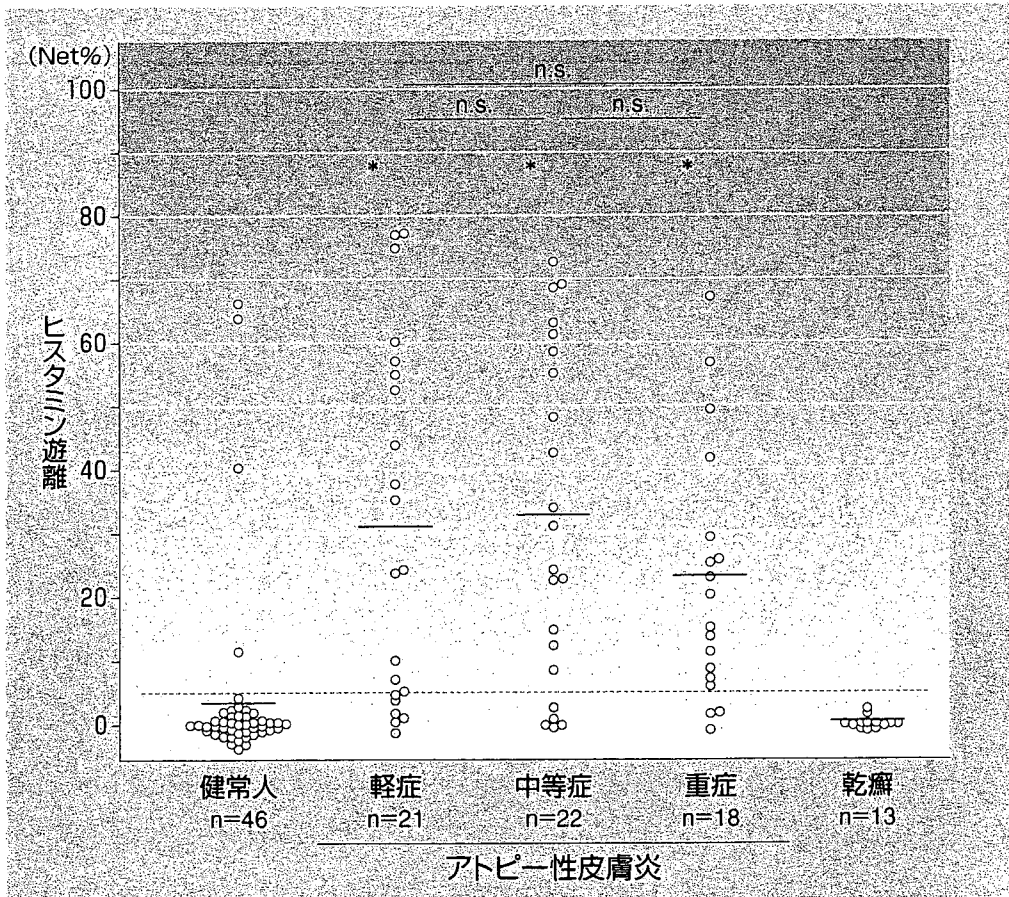


図2 アトピー性皮膚炎患者の皮疹の分布
四肢屈曲部および頸部など、汗の溜まりやすい部分に皮疹が集中している。



図3 自己汗の皮内テスト
患者本人の汗をフィルター滅菌して皮内テストを行うと、50倍希釈まで陽性を示した

図4
部分精製汗抗原による末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離試験
(Tanaka A, et al. Exp Dermatol 2006;15:283-290より引用)



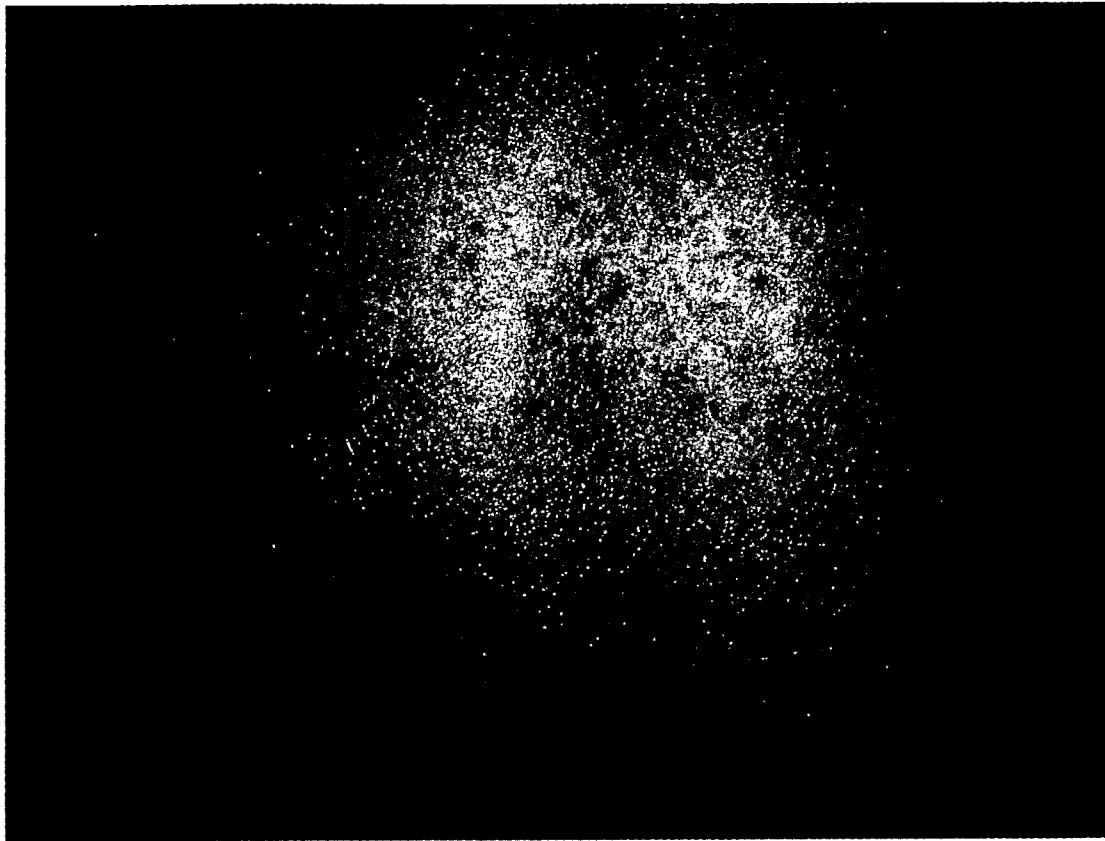


図5
コリン性蕁麻疹

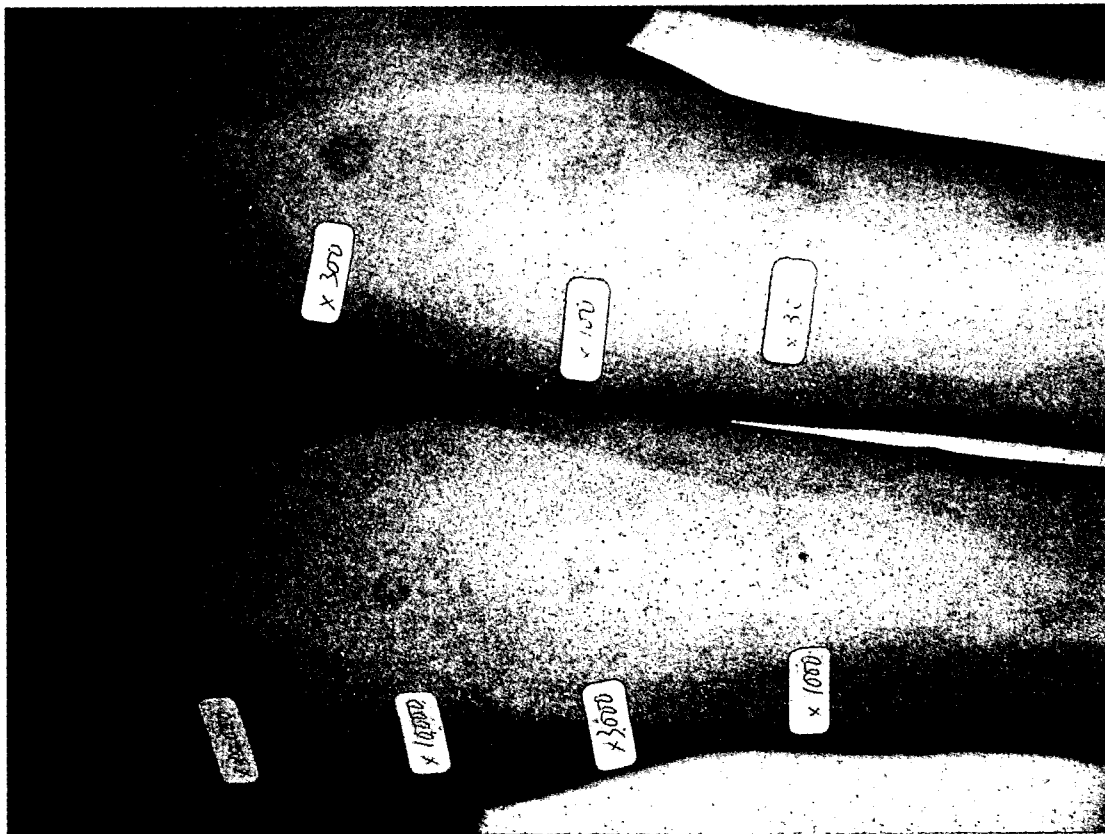


図6
部分精製した汗抗原での皮内テスト
10,000倍希釈まで陽性を示した。

応を示すものはいなかった(図4)。さらに好塩基球を乳酸処理することで細胞表面のIgEを除去するとヒスタミン遊離が生じなくなることから、この反応は抗原特異的IgEを介するものであることがわかった。これらのことより、アトピー性皮膚炎患者は汗の中の何らかの抗原に対して特異的なIgE抗体を持ち、汗によりI型アレルギー反応を呈することがわかった。

一方、コリン性蕁麻疹は、運動、入浴などの発

汗を伴う動作や精神的緊張などにより誘発される蕁麻疹であり、点状の紅暈を伴う小膨疹が特徴である(図5)。アトピー性皮膚炎と同様に、コリン性蕁麻疹でも汗に対するI型アレルギー反応を呈することが近年報告されるようになった(図6)。

コリン性蕁麻疹にはアトピー性皮膚炎や低汗症、あるいは無汗症を合併することが多く、これらの疾患の病態に汗がどのように関与しているのか興味深い。

抗ヒスタミン薬の止痒効果とLaser Doppler Imaging法を用いた抗ヒスタミン効果の判定

細木美和 <本文8～10ページ>

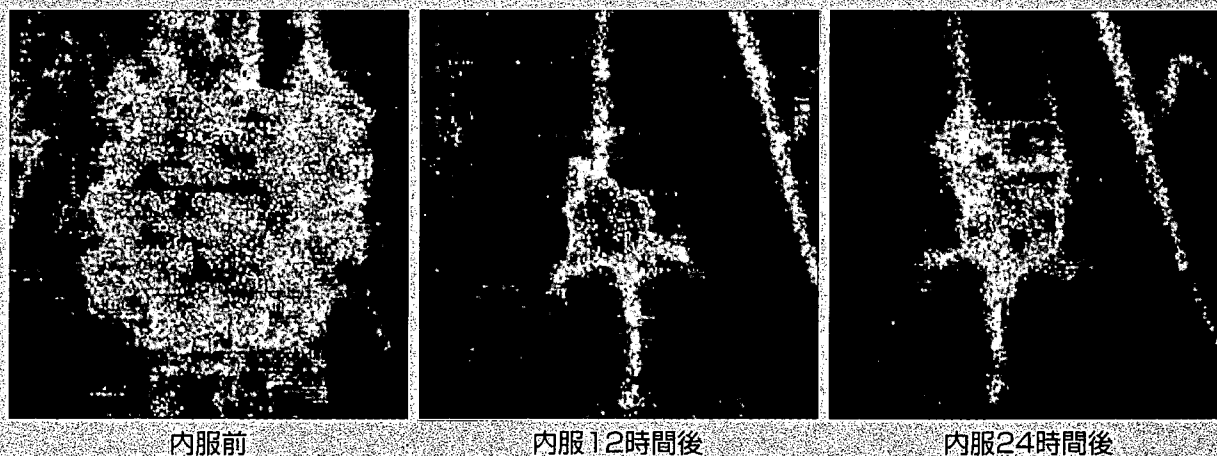


図4 塩酸オロパタジン内服前、内服12時間後、24時間後のヒスタミンによる紅斑(LDI法)
ヒスタミンを皮内投与後に生じる紅斑は塩酸オロパタジン内服12時間後、24時間後でも抑制された。

倫理面への配慮

本研究の過程で取り扱った個人情報については、漏洩することのないように主任研究者が責任を持って保護致します。