

抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の EBM による評価

研究分担者 相馬 良直

聖マリアンナ医科大学皮膚科教授

研究協力者 川上 民裕

聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授

要旨

2003 年以降の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(抗ヒスタミン作用のあるもの)治療の文献の検索、集積を行った。海外の文献は PubMed から、本邦の文献は医学中央雑誌のウェブ版から検索し、海外論文からは 54 文献、本邦論文からは 680 文献が抽出された。二重盲検法、ランダム化、対照群 10 例以上、比較群 10 例以上計 20 例以上等すべてを吟味し、エビデンスレベル 1 か 2 の論文を選別した。結果、海外で 2 文献、本邦で 8 文献を選出した。塩酸フェキソフェナジン、塩酸オロバタシンといった一部の薬剤が、EBM の観点から、アトピー性皮膚炎に極めて有効であることが証明された。しかし、他の薬剤では、まだ EBM 的観点からの十分な裏づけがなされていない。さらなる EBM を意識した検証が、より多くの抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬で、よりすすむことが望まれる。

はじめに

抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬(抗ヒスタミン作用のあるもの)はアトピー性皮膚炎の治療薬として適応が認められ、広く使用されている。しかし、日常の診療では副腎皮質ステロイド外用薬との併用で使用されることが多いため、その強力な抗炎症作用にマスクされて効果が患者に実感されにくく、処方する医師にも分かりにくい。1999 年、Klein ら¹⁾は 16 の論文のシステマティックレビューを行い、アトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の有効性評価には大規模なランダム化比較試験や臨床疫学的にレベルの高い報告が少ないことから、その有用性は否定的であると報告した。これに対し、2003 年、Kawashima ら²⁾はエビデンスレベル 1 の論文を発表し、抗アレルギー薬がアトピー性皮膚炎に奏効することを証明した。これをきっかけとして、以降、本邦の報告を中心に抗アレルギー薬のアトピー性皮膚炎に対する有効性が、EBM の観点から実証されつつある。

研究目的

アトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬治療に関する文献の検索、集積を行い、その有効性と副作用についてEBMによる観点から評価する。

方法

前回の抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のEBMによる評価での有効な報告²⁻⁵⁾に加え(一部再評価も行った)、2003年からの新規報告もまとめてEBM表を作成し、文献の検索、集積を行った。海外の文献は、PubMedから、本邦の文献は、医学中央雑誌のウェブ版から、以下のように検索した。

欧文)PubMedから

#1[atopic dermatitis OR atopic eczema] で 2003.1.1-2009.9.30, English で制限 (5641 報)

#2[antihistamines] で 2003.1.1-2009.9.30, English で制限 (8431 報)

#3 #1 AND #2 (194 報)

#4 [controlled study OR comparative study OR clinical study] で 2003.1.1-2009.9.30, English で制限 (834970 報)

#5 #3 and #4 (54 報)

邦文)医学中央雑誌のウェブ版で 2003.1.1-2009.9.30

#1 アトピー性皮膚炎(6377 報)

#2 抗ヒスタミン薬(6938 報)

#3 抗アレルギー薬(5206 報)

#2 or #3 の検索結果(9351 報)

#1 and (#2 or #3)(680 報)

結果

海外の論文からは54文献、本邦の論文からは680文献が抽出された。二重盲検法、ランダム化、対照群10例以上、比較群10例以上計20例以上等すべてを吟味し、エビデンスレベル1か2の論文を選別した。結果、海外で2文献^{2,3)}、本邦で8文献^{4-9, 11,12)}を選出した。以下に2003年以降を中心に、エビデンスレベルの高いEBMをもつ薬剤剤に結果を述べる。

1. 塩酸フェキソフェナジン

有効とする報告2編^{2,6)}が抽出された。特に、Kawashimaら²⁾の論文は、大規模なプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験であり、EBM上、アトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の有効性を証明した。もう一つの報告⁶⁾では、塩酸フェキソフェナジンと副腎皮質ステロイド外用薬との併用群と副腎皮質ステロイド外用薬のみの群を比較し、併

用群で有意に痒痒、臨床が改善した。一方、小児アトピー性皮膚炎で、塩酸フェキソフェナジンとフマル酸ケトチフェンとを比較検討した臨床試験を行い、両者間には非劣性で、アトピー性皮膚炎に伴う痒痒をともに改善し、安全性についても臨床上問題となる有害事象が認められない結果を得た報告⁷⁾があった。

2. 塩酸オロバタシン

1094 例の成人アトピー性皮膚炎に対する大規模な臨床試験⁵⁾があった。塩酸オロバタシン連続投与群と間欠投与群を比較検討した。連続投与群、間欠投与群とも有意に重症度が低下したが、アトピー性皮膚炎の痒痒は連続投与群で間欠投与群に比べより有意に抑制された。また、患者の QOL も向上した。

3. ロラタジン

成人⁹⁾と小児¹⁰⁾でそれぞれ、エビデンスの高い報告があった。成人アトピー性皮膚炎で、ステロイド外用に本剤を併用した群はしない群より、痒痒が有意に減少した。小児アトピー性皮膚炎では、ロラタジンとフマル酸ケトチフェンとの比較した臨床試験において、両者間には非劣性であり、ロラタジンはアトピー性皮膚炎で有用、その安全性はフマル酸ケトチフェンと同程度との結果であった。

4. 塩酸エビナスチン

小児アトピー性皮膚炎でエビデンスの高い報告¹¹⁾がなされた。塩酸エビナスチンとフマル酸ケトチフェンとの比較試験が行われ、両者間で非劣性、患者、医師の評価ともアトピー性皮膚炎の改善に有用であった。塩酸エビナスチンの安全性はフマル酸ケトチフェンと同程度との結果であった。

5. 塩酸セチリジン

顔面・頸部に中等度以上の皮疹をもつ成人アトピー性皮膚炎で、タクロリムス軟膏との併用で痒痒に有効かつタクロリムス軟膏の灼熱感を有意に軽減し、その併用効果が示された¹²⁾。1999 年ではあるが、カナダでの大規模な安全性の報告⁴⁾がある。

6. トシル酸スプラタスト

成人アトピー性皮膚炎で、タクロリムス軟膏に本剤を併用し症状の改善が早い傾向を示した報告がみられた¹³⁾。また、難治性顔面紅斑をもつ成人アトピー性皮膚炎で、タクロリムス軟膏併用にて軟膏量が減少した報告があった¹⁴⁾。

7. 塩酸ヒドロキシジン、マレイン酸クロルフェニラミン、フマル酸クレマスチン

いわゆる古典型の抗ヒスタミン薬で、マレイン酸クロルフェニラミンの報告は痒痒に対して無効であった⁵⁾。塩酸ヒドロキシジンやフマル酸クレマスチンに対する報告でエビデンスの高い報告は、最近はない。

8. ベシル酸ペポタスチン

二重盲検法ではないが、成人アトピー性皮膚炎 72 例において有効を示した報告がある¹⁵⁾。

9. フマル酸エメダスチン

二重盲検法ではないが、湿疹・皮膚炎群のひとつとしての成人アトピー性皮膚炎 48 例において有効を示した報告がある¹⁶⁾。

10. フマル酸ケトチフェン

有効とする報告³⁾が 1989 年にあり、以降は、臨床治験での比較対照薬として使われている。

考按

2003 年以降、アトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の有効性に関するランダム化比較試験の文献をまとめた。かつては、アトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の有効性に関して EBM 的観点からも、否定的な見解がでていた¹⁾。この影響なのか、海外の論文で有意義な臨床治験論文が皆無であったのに対し、本邦では Kawashima 論文²⁾をはじめ、塩酸フェキソフェナジン、塩酸オロバタシンといった一部の抗アレルギー薬に極めてエビデンスレベルの高い報告がでた。今回の結果から、こうした薬剤は EBM の観点から、アトピー性皮膚炎に有効であることが証明された。今後、アトピー性皮膚炎における抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の位置づけは変わってくることが予想される。その動向に注目したい。

このように、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬は、アトピー性皮膚炎に対して、一部で有効性が確立した。しかし、他の薬剤では、まだ、EBM 的観点からの十分な裏づけがなされていない。そのため、さらなる EBM を意識した検証が、より多くの抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬で、よりすすむことが望まれる。そして、個々の薬剤におけるアトピー性皮膚炎への有用性の相違などが示されれば、アトピー性皮膚炎治療により臨床的な貢献となるであろう。

最後に、アトピー性皮膚炎の皮膚症状や掻痒に対して、統一された評価法がないことが、この分野の EBM 的検証を障害していると感じた。アトピー性皮膚炎の評価に一定の基準ができれば、これらの薬剤の有用性についてまとまった見解をつくる礎になると考える。さらなる発展を期待したい。

文献

1) Klein PA, Clark RAF. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis . Arch Dermatol 135: 1522-1525, 1999

2) Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled,

parallel-group study. Br J Dermatol 148:1212-1221, 2003

3) Yoshida H, Niimura M, Ueda H, Inamura S, Yamamoto S, Kukita A. Clinical evaluation of ketotifen syrup on atopic dermatitis: a comparative multicenter double-blind study of ketotifen and clemastine. Ann Allergy 62: 507-512, 1989

4) Simons FER. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 104: 433-40, 1999

5) Munday J, Bloomfield R, Goldman M, Robey H, Kitowska GJ, Gwiedzinski Z, Wankiewicz A, Marks R, Protas-Drozd F, Mikaszewska M. Chlorpheniramine is no more effective than placebo in relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with a nocturnal itching and scratching component. Dermatology 205:40-5, 2002

6) Kawakami T, Kaminishi K, Soma Y, Kushimoto T, Mizoguchi M. Oral antihistamine therapy influences plasma tryptase levels in adult atopic dermatitis. J Dermatol Sci 43:127-134, 2006

7) 中川秀己, 川島眞. 小児のアトピー性皮膚炎に対する塩酸フェキソフェナジンの有効性および安全性の検討 第Ⅲ相二重盲検群間比較試験. 西日本皮膚科 68; 553-565, 2006

8) 川島眞, 原田昭太郎. 抗アレルギー薬を併用した標準的薬物療法がアトピー性皮膚炎患者の痒みと Quality of Life(QOL)に及ぼす影響に関する調査. 臨床皮膚科 60; 661-667, 2006

9) 橋爪秀夫, 瀧川雅浩. アトピー性皮膚炎のそう痒に対するロラタジン(クラリチン錠)の臨床効果の検討. アレルギーの臨床 24; 1105-1111, 2004

10) 川島眞, 谷川原祐介, 鈴木五男, 原田昭太郎, 中川秀己, 古江増隆, 久木田淳, 中島光好. ロラタジンドライシロップの小児アトピー性皮膚炎に対する第Ⅲ相二重盲検比較試験 フマル酸ケチフェンドライシロップに対する非劣性の検討. 臨床医薬 23; 991-1016, 2007

11) 塩酸エピナスチンドライシロップ小児アトピー性皮膚炎研究会. 塩酸エピナスチンドライシロップの小児アトピー性皮膚炎に対する第Ⅲ相臨床試験 フマル酸ケチフェンドライシロップを対照薬とした二重盲検群間比較試験. 西日本皮膚科 66; 60-79, 2004

12) 菅井順一, 加倉井真樹, 大槻マミ太郎, 中川秀己. アトピー性皮膚炎顔面頸部皮疹に対するタクロリムス軟膏と塩酸セチリジンの併用効果の検討. 皮膚病診療 30; 201-206, 2008

13) 古賀哲也, 寺尾浩, 古江増隆, 濱田学, 野田淳子, 黒木りえ, 野田啓史, 佐藤恵実子. 成人型アトピー性皮膚炎に伴う難治性顔面紅斑に対するタクロリムス軟膏とトシル酸スプラタストの併用効果検討. 西日本皮膚科 65; 375-380, 2003

14) 竹中基, Bae Sang Jae, 佐藤伸一, 片山一朗. 成人型アトピー性皮膚炎の難治性顔面紅斑に対するトシル酸スプラタストとタクロリムス軟膏の併用効果に関する検討. 西日本皮膚科 67; 247-251, 2005

15) 古川福実, 大谷稔男, 西出武司, 金原彰子, 島影達也, 辻岡馨, 廣井彰久, 秋岡嘉美. アトピー性皮膚炎患者に対するベンシル酸ベポタスチンの有効性, 安全性の検討. 新薬と臨床 53; 416-426, 2004

16) 石橋康正, 原田昭太郎, 新村真人, 他. KG-2413(フマル酸エメダスチン)の湿疹・皮膚炎群, 痒疹群および皮膚そう痒症に対する一般臨床試験. 臨床医薬 10; 1919-1935, 1994