

抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬

溝口 昌子*、上西 香子*

*聖マリアンナ医科大学皮膚科

要 旨

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）による治療の文献の検索、集積を行い、23の文献を抽出した。アトピー性皮膚炎の皮膚症状や痒痒に対して、一部の抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の有用性が示唆されたが、2000年6月までの検索では、同薬のレベル1の検討による有用性のエビデンスは得られなかった。しかしながら2003年になり、レベル1のエビデンスによる有用性が報告がされた。

I. 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。また、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用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ている。しかし、実際の臨床では、抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬の内服により痒痒が治まり痒破が減り軽快するアトピー性皮膚炎患者に出会うことがある。その反面、激しく痒破している重症患者に使用しても効果に疑問を感じることが多い。そこで今回、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のアトピー性皮膚炎に対する有効性と副作用についてEBMの観点から文献的に評価した。

II. 研究目的

アトピー性皮膚炎に対する抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の有効性と副作用について、EBMによる観点から評価する。

III. 方 法

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の文献の検索、集積を行った。対象群10例以上、比較群10例以上、計20例以上の文献をとりあげた。2000年6月までの文献については原則として、すでに報告された抗ヒスタミン薬に関するシステマティックレビュー^{1,2)}によった。これにより19報告^{3,4,6-20,22,24)}が抽出された。その後の海外の論文については、PubMedから検索を行った。検索式として (atopic dermatitis OR atopic eczema) AND antihistaminesを用いて検索された72文献から目的にあう2文献^{5, 23)}を抽出した。本邦の文献については、海外のシステマティックレビューでは足りないと考え、医学中央雑誌のウェブ版で可能な1983年以降を検索した。検索式は、(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) を用いたところ84文献が検索できたが、このうち原著で絞り込みをし、得られた19文献から目的にあう1文献²⁵⁾を抽出した。また、システマティックレビューにあった文献からの孫引きで有用と思われた1文献²¹⁾を追加した。

IV. 結 果

今回の方法により23の文献が抽出された。抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の効果に肯定的なものは17報告^{3,4,6,9,12-14,17-23,25)}、否定的なものは5報告^{5,10,11,15,24)}、安全性についての検討が1報告¹⁶⁾あった。以下に対象となった薬剤別に結果を述べる。

1. 塩酸ヒドロキシジン、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は、塩酸ヒドロキシジンの報告が2編^{3,4)}あり、クロルフェニラミンの報告が1編⁵⁾、クレマスチンの報告が3編^{11,21,22)}あった。塩酸ヒドロキシジンに対する2報告はどちらも統計学的に有意な有効性を示していたが、クロルフェニラミンに対する報告は痒疹に対して無効であった。クレマスチンではプラセボと比べた報告1編¹¹⁾で有意差がなく、抗アレルギー薬の対照とした報告2編^{21,22)}で有意に劣っていた。

2. テルフェナジン

現在、本邦で販売中止となったテルフェナジンについては、6報告⁶⁻¹¹⁾あり、有効性を認めた報告が4編⁶⁻⁹⁾、効果が見られなかった報告が2編^{10,11)}あり、意見の対立が認められた。

3. 塩酸セチリジン

セチリジンに対しては、有効とする報告が3編¹²⁻¹⁴⁾と、有意差なしとする報告が1編¹⁵⁾見られた。この薬剤で特筆すべきは、大規模な安全性の報告¹⁶⁾があり、プラセボと比べ、副作用に有意差がないと報告されている。

4. ロラタジン

3編の文献^{14,17,18)}が抽出され、いずれも統計学的に有意な有効性を報告していた。特に、Langelandら¹⁸⁾の報告は、ランダム化マルチ・クロスオーバー法を用いており、通常のランダム化比較試験と比べ、少人数で有意な結果が可能だったと考える。

5. 塩酸アゼラスチン

塩酸アゼラスチンに対しては有効とする報告が2編^{19,21)}と有意差なしとする報告が2編^{15,20)}抽出された。有意差のなかった報告のうち1編はケトチフェン対照であり、ケトチフェンと同様有効であると結論づけられている。

6. ケトチフェン

ケトチフェンに対しては、有効とする1報告²²⁾と、前述の有意差のない1報告²⁰⁾があり、この範囲では、

有効と言えるであろう。

7. 塩酸フェキソフェナジン

有効とする報告1編²³⁾が抽出された。大規模なプラセボ対照二重盲験ランダム化比較試験であり、抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の有効性に関する報告では、唯一のレベル1のものである。

8. アクリバスチン、アステミゾール、オキサトミド

有効とされるレベル2の報告が各々1編^{6,8,25)}見られた。なお、アクリバスチンは本邦で発売されていない。

9. LN2974

本邦で発売されていない薬剤ではあるが、無効の報告が1編²⁴⁾みられた。

V. 考 察

今まで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。有用性を示す文献も少なからず見られたが、塩酸フェキソフェナジンの効果に関する1報告²²⁾と塩酸セチリジンの安全性に関する1報告¹⁶⁾を除き、エビデンスのレベル1に属する報告はなかった。実際、ランダム化と記載があっても具体的なランダム化の方法の記載がない報告や、二重盲検法となっていない、盲検化の方法の記載がない報告がほとんどで、比較対照がプラセボでない文献や母集団の少ない文献も多かった。一般に抗ヒスタミン作用のある抗アレルギー薬は開発の段階で蕁麻疹に対する効果がレベルの高い二重盲検法で確認されているが、アトピー性皮膚炎に対しての効果を開発時に同様に確認した薬剤は少なく、対象疾患の拡大のための治験報告がほとんどである。市販後もなかなか大規模なランダム化比較試験ができないのが実情であろう。

今回の結果からは、塩酸ヒドロキシジン、塩酸フェキソフェナジン、ロラタジンは、一定の効果が得られていると考えられた。また、塩酸セチリジンについても、有意差のない報告も見られるものの安全性に関する評価が得られており、有用な薬剤と考え

られた。それに対し、クロルフェニラミン、テルフェナジン、塩酸アゼラスチン、ケトチフェン、クレマスチン、アクリバスチン、アステミゾール、オキサトミド、LN2974は、意見が分かれるかレベルの高くない少数（1編）の報告が見られるのみで、有用性の評価を保留したい。

抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のアトピー性皮膚炎に対する有用性は、個々の薬剤によって多少異なり、ひとまとめに論じることは難しい。また、今までの報告でも統一された評価法がなく、メタアナリシスが困難である。比較的多くの文献で痒痒に対するvisual analogue scale (VAS) が用いられていたが、このような評価法を含めて評価法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られる。

現段階では、この薬剤群全体に対するエビデンスを示すことは困難であるが、アトピー性皮膚炎の皮膚症状や痒痒に対して、一部の抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬の有用性が示唆されており、今後統一された評価法によりレベルの高い臨床治験が行われれば、この薬剤群全体の有用性のエビデンスあるいは個々の薬剤の有用性の差が示される可能性があると考えられる。

VI. 参考文献

- 1) Hoare C, Li WanPo A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technology Assessment* 4 : 1-191, 2000
- 2) 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
- 3) Simons FER, Simons KJ, Becker AB, Haydey RP. Pharmacokinetics and antipruritic effects of hydroxyzine in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 104:123-7, 1984
- 4) Klein GL, Galant SP. A comparison of the antipruritic efficacy of hydroxyzine and cyprohepatadine in children with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 44:142-5, 1980
- 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) Doherty V, Sylvester DG, Kennedy CT, Harvey SG, Calthrop JG, Gibson JR. Treatment of itching in atopic eczema with antihistamines with a low sedative profile. *BMJ* 298:96, 1989
- 7) 濱田稔夫, 石井正光, 中川浩一, 小林裕美, 北島淳一, 茶之本美也子, 佐藤時子, 谷 幸子, 八代典子. アトピー性皮膚炎に対するテルフェナジンの有用性の臨床的検討—薬効ランクstrongのステロイド外用薬単独とmildの外用薬にテルフェナジン併用との比較試験—. *皮膚* 38:97-103, 1996
- 8) Zuluaga de Cadena A, Ochoa de VA, Donado JH, Mejia JI, Chamah HM, Montoya de Restrepo F. Estudio comparativo del efecto de la hidroxicina la terfenadina y el astemizol en niños con dermatitis atopica: Hospital General de Medellín-Centro de Especialistas C.E.S. 1986-1988 [Comparative study of the effect of the hidroxicina the terfenadina and the astemizol in children with atopic demratitis : Hospital General de Medellín-Centro de Especialistas C.E.S. 1986-1988.] *CES Med* 3:7-13, 1989
- 9) Hjorth N. Terfenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis. *Cutis* 42 (4A) :29-30, 1988
- 10) Berth-Jones J, Graham-Brown RA. Failure of terfenadine in relieving the pruritus of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 121 (5) :635-7, 1989
- 11) Wahlgren CF, Hagermark O, Bergstrom R. " The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 122 (4) :545-51, 1990
- 12) Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, Mattila T, Turjanmaa K, Varjonen E, et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy* 70: 127-33, 1993
- 13) La Rosa M, Ranno C, Musarra I, Guglielmo F, Corrias A, Bellanti JA. Double-blind study of cetirizine in atopic eczema in children. *Ann Allergy* 73 (2) : 117-22, 1994
- 14) Patel P, Gratton D, Eckstein G, Aberer W, Pryzbilla B, Chelly M, et al. A double-blind study of loratadine and cetirizine in atopic dermatitis. *J Dermatol Treat* 8:249-53, 1997
- 15) Henz BM, Metzner P, O'Keefe E, Zuberbier T. Differential effects of new-generation h1-receptor antagonists in pruritic dermatoses. *Allergy* 53:180-3, 1998
- 16) 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
- 17) Monroe EW. Relative efficacy and safety of loratadine, hydroxyzine, and placebo in chronic idiopathic urticaria and atopic dermatitis. *Clin Ther* 14:17-21, 1992
- 18) Langeland T, Fagertun HE, Larsen S. Therapeutic effect of loratadine on pruritus in patients with atopic dermatitis. A multi-crossover-designed study. *Allergy* 49:22-6, 1994
- 19) 石橋康正, 上田宏, 新村真人, 原田昭太郎, 玉置邦彦, 今村貞夫, 山本昇壮, 吉田彦太郎. 幼・小児のアトピー性皮膚炎に対するE-0659の臨床評価—多施設二重盲検法による用量比較試験. *皮膚* 31:458-471 1989
- 20) 石橋康正, 吉田彦太郎, 新村真人, 原田昭太郎, 玉置邦彦, 上田宏, 今村貞夫, 山本昇壮. アトピー性皮膚炎に対するE-0659の臨床評価—Ketotifenを対照薬とした多施設二重盲検試験—. *臨床評価* 17:77-115, 1989
- 21) 幡本明利, 利谷昭治. アトピー性皮膚炎に対する塩酸アゼラスチン (アゼプチン®) の臨床効果の検討—抗ヒスタミン薬 (フマル酸クレマスチン) との比較検討—. *西日皮膚* 56: 1213-1220, 1994
- 22) Yoshida H, Niimura M, Ueda H, Imamura 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

- 23) Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to 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
- 24) Savin JA, Dow R, Harlow BJ, Massey H, Yee KF. The effect of a new non-sedative H1-receptor antagonist (LN2974) on the itching and scratching of patients with atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 11 :600-2, 1986
- 25) 向井秀樹, 石橋康正, 西川武二, 吉田彦太郎, 西山茂夫. 成人型アトピー性皮膚炎に対する抗アレルギー剤の有用性の検討—ステロイド外用剤単独とオキサトミド併用の比較試験—. *西日皮膚*51: 995-1002, 1989