

マルホ皮膚科セミナー

2016年6月16日放送

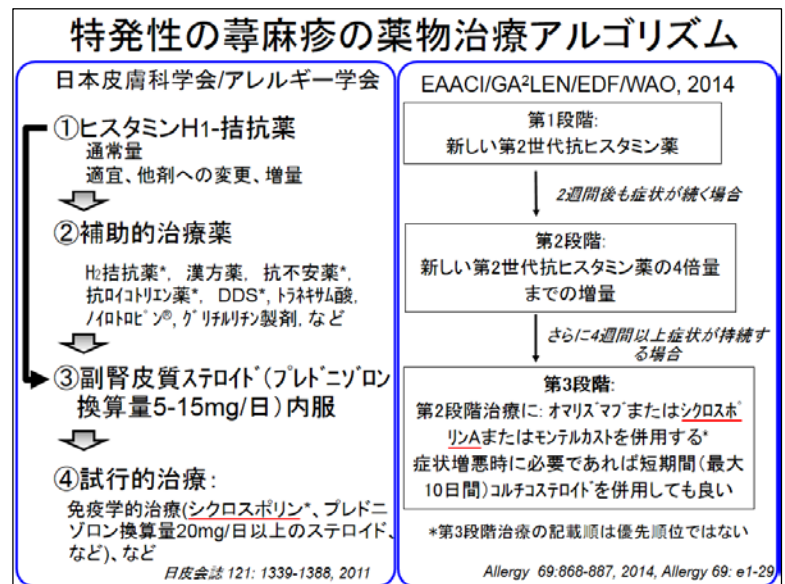
「第45回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 ③
パネルディスカッション1-2
蕁麻疹の治療薬としての
ステロイド、シクロスポリン、そしてオマリズマブ」

広島大学大学院 皮膚科
教授 秀道広

はじめに—ガイドラインのアルゴリズム

我が国の蕁麻疹診療ガイドラインでは、特発性の蕁麻疹に対する薬物治療は4段階に分けられています。第1段階は抗ヒスタミン薬で、通常量1種類、次いでその変更、または増量とされています。ヨーロッパのアレルギー・免疫学会が中心となって作成された国際ガイドラインでも、第1段階は通常量の第2世代抗ヒスタミン薬で、第2段階はその4倍量までの増量とされています。

我が国のガイドラインにおける治療の第2段階は、補助的治療薬の併用です。この中には、H2拮抗薬、抗ロイコトリエン薬、ジアフェニルスルフォン、トラネキサム酸などが含まれます。しかし、これらの補助的治療薬は、症例により高い効果をもたらすことがある一方、蕁麻疹全体に対する奏効率はあまり高くありません。そこで、ガイドラインでは「速やかに症状の軽減を図ることが必要な場合」には、第1段階から直接第3段階のステロイド併用へと進むこともあるとしてい



す。それでも効果不十分、もしくは副作用などのために使用できない場合は、高用量のステロイド、シクロスポリンなどを含む試行的治療薬による第4段階の治療が示されています。

ヨーロッパのガイドラインでは、4倍量の抗ヒスタミン薬で4週間以上効果不十分な場合はオマリズマブ、シクロスポリンまたは抗ロイコトリエン薬のモンテルカストを併用し、症状増悪時には最長10日間までステロイドを併用しても良いとされています。しかし、ステロイド、シクロスポリン、オマリズマブは、いずれも高い効果を期待できる一方、安全性と費用面、さらには保険適応など考慮すべき点が多く、使用するには十分その必要性和有用性を検討することが必要です。

ステロイド

ステロイドは、安価で、特に急性蕁麻疹の症状抑制には高い効果を発揮します。我が国のガイドラインでは、「体表の30%以上が掻破せずにおられないほどの強い痒みを伴う膨疹に覆われることがある急性蕁麻疹で、早期に症状を沈静化する必要がある場合は、抗ヒスタミン薬に加えて数日以内のステロイドの内服または注射を併用しても良い。」と書かれています。

多くの急性蕁麻疹は、抗ヒスタミン薬の内服で症状が抑制され、やがて治癒に至りますが、初期治療にステロイドを併用することで、より早期に症状を消失させることを示す弱いエビデンスがあります。また、しばしば蕁麻疹を伴うアナフィラキシーショックではステロイドが点滴されますが、アナフィラキシーショックに対してステロイドの直接的な効果はなく、ショックからの症状の回復や、「半日程度経過して起こりえる症状の再燃」を予防するために有効と考えられています。アナフィラキシーは、生命に関わる重篤な状態ですが、とにかくその場を乗り切れば、基本的に治療を完了でき、通常、ステロイドの副作用が問題になることはありません。また、急性蕁麻疹でも、数日間のステロイド使用が副作用を生じることはほとんどありません。

しかし、発症後1ヶ月以上経過した慢性蕁麻疹となると状況は変わります。蕁麻疹のガイドラインでは、「慢性蕁麻疹でステロイドを内服する場合はできるだけ短期間にとどめ、必ずしも皮疹が完全に消失していなくても適宜減量、中止することが望ましい。」とされています。特に小児では、満月様顔貌の他、成長障害のリスクもあり、漫然とした使用は厳に慎まねばなりません。

また、機械性蕁麻疹、コリン性蕁麻疹などの刺激誘発型の蕁麻疹にステロイドの効果は期待できませんが、遅延性圧蕁麻疹では多くの場合ステロイドが有効です。遅延性圧蕁麻疹は、

皮膚が圧迫されるとその部位に一致して比較的深い浮腫が出現し、数時間から、長ければ2,3日持続して消失する蕁麻疹の病型で、組織学的には、皮疹部には中等度の好酸球浸潤が見られます。私達の施設で経験した24例は、全例がステロイドの内服を必要としました。これらの症例の診断までの病悩期間は平均3年9ヶ月で、当科でのステロイド投与期間は平均1年7ヶ月ですが、その半数は治癒し、4分の1はステロイドなしで症状制御できる状態に至りました。この病型は、単独

で現れることもあります。多くは慢性蕁麻疹に合併し、慢性蕁麻疹と同様に経過しますので、慢性蕁麻疹の診察では見逃すことがないように注意したいものです。

もう一つ、ステロイド内服が必要とされる病型に蕁麻疹様血管炎があります。これは慢性蕁麻疹に似た皮疹を呈しますが、個々の皮疹の持続時間が1日以上と長く、組織学的に白血球核破砕性血管炎を呈します。

この他、血管性浮腫においては、明らかな誘因なく自発的に浮腫が現れる特発性の血管性浮腫もまた、ステロイド内服が症状抑制に有効です。まとめますと、その必要性は別として、症状を抑制するためにステロイドの効果が期待できる蕁麻疹の病型としては、特発性の蕁麻疹では急性蕁麻疹と慢性蕁麻疹。刺激誘発型の蕁麻疹では遅延性圧蕁麻疹。血管性浮腫では特発性の血管性浮腫、蕁麻疹関連疾患では蕁麻疹様血管炎を挙げることができます。

一方、そもそもステロイドには効果を期待できないのは、遅延性圧蕁麻疹以外の刺激誘発型の蕁麻疹、遺伝性血管性浮腫を含む、特発性以外の血管性浮腫です。蕁麻疹関連疾患では色素性蕁麻疹、Schnitzler症候群、クリオピリン関連周期熱症候群です。

ステロイドの 効く蕁麻疹と効かない蕁麻疹		
直接的な症状抑制を	期待できる	期待できない
特発性の蕁麻疹	急性蕁麻疹・慢性蕁麻疹 (自己免疫性蕁麻疹を含む)	—
刺激誘発型の蕁麻疹	遅延性圧蕁麻疹	アレルギー性蕁麻疹、その他の物理性蕁麻疹、アスピリン蕁麻疹、etc
血管性浮腫	特発性の血管性浮腫	その他の血管性浮腫、HAE・ACE阻害薬内服によるものなど
蕁麻疹関連疾患	蕁麻疹様血管炎	色素性蕁麻疹、Schnitzler症候群、CAPS

(秀 私見)

シクロスポリン

シクロスポリンは、我が国のガイドラインでは試行的治療薬に分類され、小規模な無作為化二重盲検比較試験により有効性が裏付けられています。この薬剤は、国内外ともに蕁麻疹に対する保険適応がなく、胃部不快感、高血圧、腎障害などの副作用を生じる可能性があること、高価であることが一般的な使用を阻んでいます。しかし、ステロイドと異なり、機械性蕁麻疹、日光蕁麻疹などの刺激誘発型の蕁麻疹においても効果を期待し得ます。

オマリズマブ

最後はオマリズマブについてです。オマリズマブは、IgEに結合してIgEが高親和性IgE受容体に結合することを阻害し、I型アレルギー反応を抑制する抗体医薬です。まず、喘息に合併した蕁麻疹に対して偶発的に効果が確認され、2011年から2015年にかけていくつ

かの臨床治験が行われました。その機序としては、当初 IgE の減少を通して IgE 受容体数が減少するためと考えられましたが、現在までに調べられたすべての蕁麻疹の病型において有効例が確認されており、また、投与 1 週間以内に効果が得られる症例が多いことなどから、単なる I 型アレルギーの阻害だけでは説明困難で、まだ正確な作用機序は不明です。

この薬剤は、他の試行的治療薬と比べて安全で、高いレベルのエビデンスがありますが、投与を中止すると 12 週間程度かけてゆっくりと症状が再燃します。

おわりに

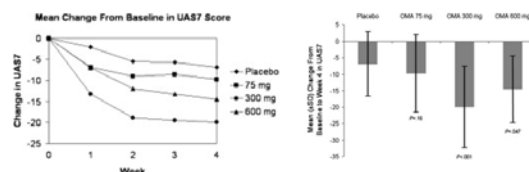
以上、蕁麻疹に対する各薬物治療のメリット、デメリットについて述べてきましたが、薬剤を選択するためには治療の目標が大切です。蕁麻疹治療における第 1 目標は治療により症状が現れない状態にすることであり、第 2 の、そして最終的な目標は無治療で症状が現れない状態です。ほとんどの蕁麻疹は、時間経過とともにゆっくりと治っていきませんが、その過程は様々です。そのため、治療薬を選択するにあたっては、優先すべき治療の目標が、今目の前で起きている症状の緊急避難的な抑制か、今は現れていないが繰り返し起こる症状の抑制か、それとも根治なのか。また、症状鎮静化のためにどれくらい時間的猶予があるか、治療薬の身体的負担、経済的負担を許容できるかといったことを踏まえ、個々の患者さんにあった治療を組み立てていくことが大切です。

抗ヒスタミン薬で効果不十分な患者さんは、様々な不安にさいなまされます。患者さん毎の状態と課題を良く整理、把握して、最善の治療が行われることを期待します。

慢性蕁麻疹に対するオマリズマブの臨床試験

- ~2007年 蕁麻疹に対する有効性を示す症例報告
- 2007年 2つのproof of concept (POC) studies
- 2011~2015年 1つのPOC、3つの大規模臨床治験

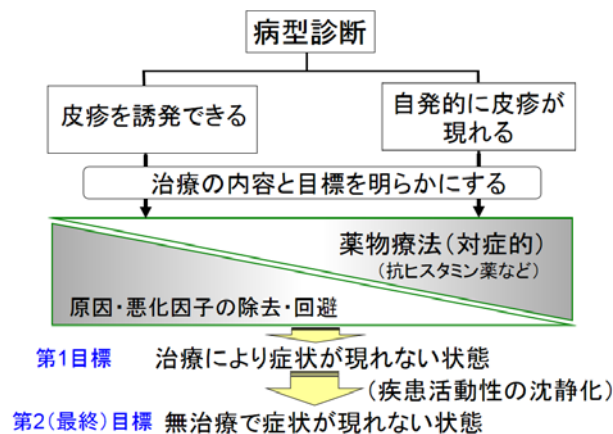
MYSTIQUE: placebo, 75mg, 300mg, 600mgの1回の注射効果比較で300mgで最大効果



Saini, S., et al. J Allergy Clin Immunol 128: 567-573.e561.

●治療: 基本的な考え方

蕁麻疹診療ガイドライン 日皮会誌 121: 1339-1388, 2011



治療薬を選択するための検討事項

短期および長期の視点で効果と不利益のバランスを考える

- 何のために (目的)
 - 今続いている症状の抑制、鎮静化 (緊急避難)
 - 繰り返している症状の抑制 (当座の身体的負担軽減)
 - 根治 (臨床経過の軽減)
- いつまで (期間)
- どれくらいの身体負担を想定 (許容) して (身体的負担)
- どれくらいの費用をかけて

(秀 私見)