

慢性じんま疹

横浜市立大学環境免疫病態皮膚科准教授

猪又直子

(聞き手 池田志孝)

慢性のじんま疹で、10年以上、抗ヒスタミン薬を内服している人もいます。
最近の知見（薬物、食事）等ありましたらご教示ください。

<神奈川県開業医>

池田 質問によりますと、最近の知見（薬物、食事）等がありましたらご教示くださいということですが、昨今、診療ガイドラインが多くの疾患で確立されていますので、まず診療ガイドラインからうかがいたいと思います。

猪又 2005年に日本皮膚科学会から初めてじんま疹のガイドラインが発表されて、2011年に改訂されました。ガイドラインを目にしたこともあるかと思いますが、改訂の最大の特徴はエビデンスを豊富に盛り込んだ点です。ぜひお勧めしたいのは、エビデンスを日常診療に活用していただくということです。

この改訂版は140ページに及ぶ非常に長いものですが、2つの章に分かれていて、第1章ではじんま疹の

診療の概要、概論が書かれています。後半の第2章ではエビデンス集がまとめられています。特にお勧めしたいのは後半の部分ですが、日常診療の中で浮かんでくる素朴な疑問に答えるべく、Q&A形式で書かれています。その素朴な疑問に対する答えは、2011年までに報告された日本、海外、合わせた報告すべてを網羅的に解析して、非常にコンパクトに、わかりやすく解説されていますので、おそらく診療に困った際に先生方のお役に立つものと思います。

池田 特に、ガイドラインの中で最近の薬物使用のトピックスといますか、それはどんなものがあるのでしょうか。

猪又 治療の中で知見が豊富に増えてきているのは抗ヒスタミン薬です。

特に抗ヒスタミン薬の具体的な使用法について注目されているのが、増量と予防的内服という考え方です。

増量という考え方ですが、ご存じのとおり、慢性じんま疹の第一選択薬は非鎮静性の抗ヒスタミン薬ですけれども、もし効果が不十分であった場合、以前なら変更ないし追加が一般的な考え方でした。しかし、最近は増量という考え方が注目されています。そのきっかけは、2009年のヨーロッパアレルギー学会が発表したガイドラインです。

ヨーロッパのガイドラインでは、日本と同様、鎮静性の低い抗ヒスタミン薬が第一選択薬です。1剤を試してみても、もし効果が不十分であった場合、変更する前にまず増量を試すように推奨されています。実際に増量の有効性を確認した論文も複数報告されてきていて、最近では増量を推奨する動きが強くなってきました。

増量が推奨される背景には、第一選択薬となる抗ヒスタミン薬が鎮静性から非鎮静性へ変わったことが挙げられます。昨今、多くの非鎮静性の抗ヒスタミン薬が発売されましたので、主役となるものが非鎮静性、第二世代になるわけですが、第二世代の非鎮静性抗ヒスタミン薬は脳に移行しにくいのですが、同時に組織への移行性も低く、組織動態は大きく個人差があります。したがって、十分な効果を得るためには個々の患者さんによって量を

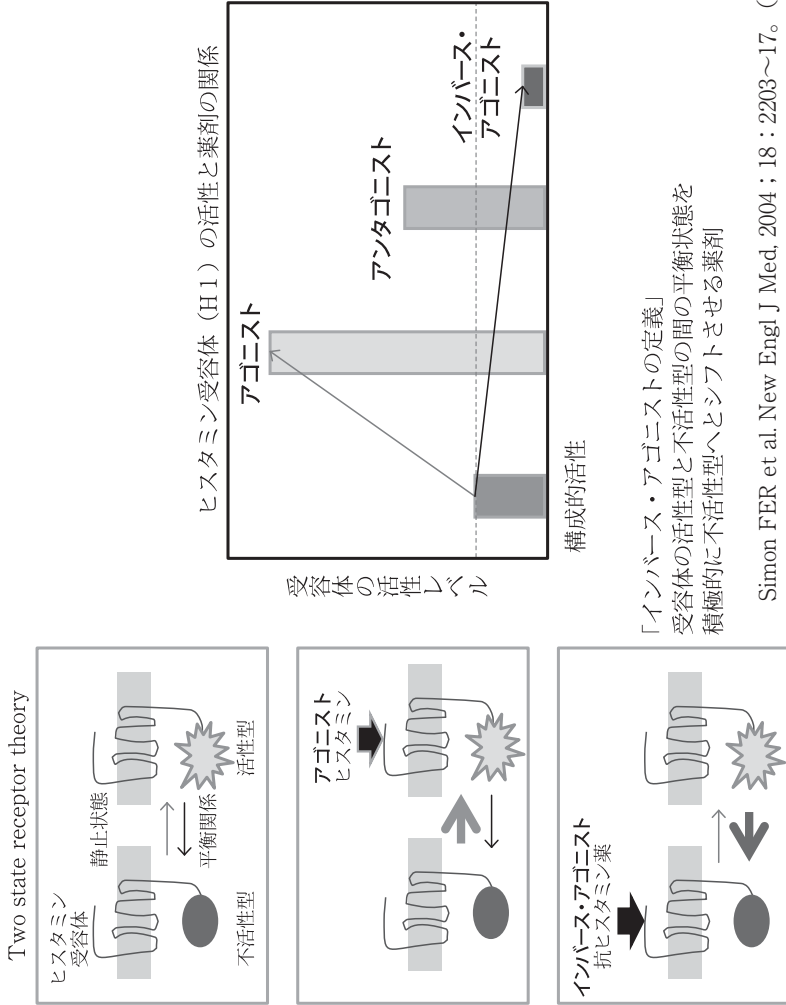
増量する必要があるという考えがあります。

増量した場合、副作用が懸念されますが、第一世代と違って脳内移行性が低いので、2倍量程度の増量であれば大きな危険性はないと考えられます。そういった背景もありまして、日本のガイドラインでも添付文書に従い、医師の裁量のもとで2倍までの増量を推奨してもいいのではないかと考えられています。

もう一つ重要な知見としては、予防的内服に関する知見です。抗ヒスタミン薬を処方する場合、中止時期について迷われることがあるかと思えます。症状が出なくなったので、すぐに中止すべきなのか。それとも、症状が出なくてもしばらく内服を継続すべきか迷います。この点について、予防的投与群と症状が出たときのみに内服する対症的投与群の2群に分けた研究報告がされていますが、結論としては予防的投与群のほうが有用との結論が出ています。

予防的投与の根拠として、抗ヒスタミン薬のインバース・アゴニストという特性が挙げられます(図1)。抗ヒスタミン薬はH1受容体に結合することによりヒスタミンの作用を阻害します。H1受容体は従来は静的なもの、つまり平常時は活性化していないと想定されていましたが、実際には恒常状態でも活性型が存在し、活性型と不活

図1 Topics インバース・アゴニストとしての抗ヒスタミン薬



性型が平衡状態を保っているということが明らかになりました。したがって、じんま疹が出ていない状態、つまりヒスタミンが組織中になくても、抗ヒスタミン薬はH1受容体に作用することによって自然活性化を抑え、じんま疹の抑制や寛解導入を促すものと考えられています。

このような特性を理解すると、患者さんに「抗ヒスタミン薬は単に症状を抑えるだけではないですか」と聞かれても、「症状を出にくくする、じんま疹が出にくい状態を導く治療です」と説明することができますので、アドヒアランスの向上にもつながるものと考えられます。

池田 インバース・アゴニストという考えですね。非常に新しい考えだと思います。

次に、例えば原因等でガイドラインで何かトピックスのようなものはありますか。

猪又 原因について、ガイドラインには書かれていませんが、最近のトピックスとして、アレルギー性じんま疹の中の経皮感作という話題があります。食物アレルギー性じんま疹の原因の一つです。食物アレルギーは食べてなるのが一般的と考えられてきましたが、実は皮膚から感作されることがあるという新たなメカニズムが発見されました。

ある石鹸を使っていた方に小麦アレ

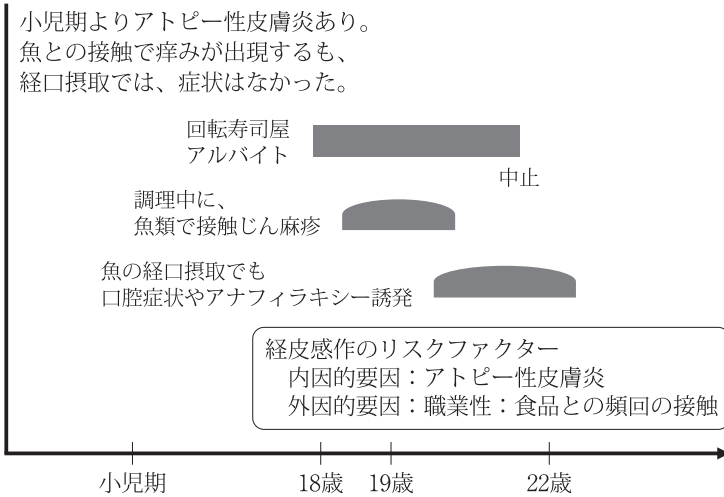
ルギーが発症したという事例は記憶に新しいことと思いますが、この事例の経験を通して、皮膚を介して食物アレルギーになることを私たちは強く認識しました。小麦アレルギー自体は珍しいものではありませんが、感作にかかわった石鹸の使用を中止しなければ小麦アレルギーを悪化させてしまうので、感作物質を特定することは非常に大切です。

この石鹸の事例以外にも、最近ではコチニール色素のアレルギーもこの経皮感作がかかっているのではないかと考えられています。コチニール色素、赤色の色素は化粧品や食品に添加されています。カンパリソーダを飲んだり、マカロンを食べたりした人がアナフィラキシーになるという事例が報告されていますが、不思議なことに皆女性ばかりです。口紅などの化粧品にも使われていますので、おそらく繰り返し毎日化粧などで感作され、そして食べ物を口にしたときに誘発されたものと考えられています。

池田 あと、エビとかイカとか、ああいったものは経皮感作はされるのでしょうか。

猪又 おっしゃるとおりで、実は例えばアトピー性皮膚炎の患者さんがお寿司屋さんでアルバイトをしたり、仕事をしていて、毎日、魚介類などを調理しているうちに皮膚から感作されて、食べたときにアナフィラキシーが出る

図2 回転寿司屋のアルバイト中に発症した、
経皮感作によるシーフードアナフィラキシー



山口絢子、猪又直子他。アレルギー2007、56：49～53。

などの事例も複数報告されるようになりました(図2)。

池田 そういう意味では、経皮感作というのがその病態をさらに複雑にしているということもいえるのですね。

猪又 はい。

池田 では次に、何か新しい治療法の展望はありますか。

猪又 難治性の慢性じんま疹の治療は、画期的な治療がなく、やや閉塞感があったのですが、近年、画期的な治療薬として有望視されているものが登場しました。それは、生物学的製剤のオマリズマブという製剤です。ヒト化

抗IgE抗体製剤で、日本でもすでに2009年にアレルギー性喘息に対して承認があり、2013年8月には小児への適応が広がりました。成人でも3,500例の使用経験があります。アメリカやヨーロッパでは慢性じんま疹に対して第3相の臨床試験がすでに終了し、高い有効性が示されています。そして承認申請もなされ、おそらく2014年には実地臨床でも使用できるのではないかと期待が高まっています。

池田 そのバイオロジックス、生物学的製剤は、作用機序としてはIgEを減らしてしまうということなのでしょ

うか。

猪又 そうです。実際に投与された患者さんのデータをもとにすると、オマリズマブを投与すると、数時間で血清中のIgEが減少します。そして2週間ほどで好塩基球の上に発現しているイプシロンレセプター1の発現が低下し、さらに8週間後にはマスト細胞の膜表面のイプシロンレセプター1の発現が低下して、脱顆粒も減少することがわかっています。

池田 ということは、IgEを減らすことによって肥満細胞の性質まで変わってしまう可能性があるということですね。

猪又 はい。

池田 最後に、診療ガイドラインとかいろいろご紹介いただきましたけれども、インターネット上でそれを検索するキーワードはどんなものでしょうか。

猪又 ガイドラインを検索する場合、「じんま疹診療ガイドライン」というふうに検索していただくと、日本皮膚科学会の診療ガイドラインのPDFファイルがヒットします。どなたでも簡単に閲覧することができますので、ご活用いただければと思います。

池田 特に後半のエビデンス集のQ&Aを見ていただいて、日常の診療に生かしていただくということですね。どうもありがとうございました。