

他抗ヒスタミン薬で効果不十分な「慢性特発性蕁麻疹」に対するビラスチン(ビラノア[®])の臨床的検討

Sasaki Go
佐々木 豪

要 旨

当院を受診中の慢性特発性蕁麻疹患者で、既存の第2世代抗ヒスタミン薬効果不十分[重症度レベル3以上かつ蕁麻疹活動性スコア(Urticaria Activity Score: UAS)3以上]であった50例について、ビラスチン(ビラノア[®])への切り替えによる臨床的検討を行った。UASはビラスチン切り替え後2週間で有意な低下が認められ、その低下は8週後まで継続した。さらに前治療の薬剤が、ピペリジン/ピペラジン系および三環系のいずれであっても、ビラスチンへの切り替え後2週間で有意なスコアの低下が認められた。薬剤別に解析すると、フェキソフェナジン、オロパタジン、レボセチリジン、ベポタスチン、ロラタジンからビラスチンへ切り替えた場合のUASの低下は2週以降も継続したが、エピナスチンからの切り替えによるUASの低下は2週以降継続しなかった。以上の後方視的検討から、ビラスチンはほとんどの第2世代抗ヒスタミン薬からの切り替えで有効であることが示唆されたが、薬剤別のさらなる検討が求められる。

Key words: 慢性特発性蕁麻疹 (Chronic idiopathic urticaria), 抗ヒスタミン (antihistamin), ビラスチン (bilastine)

はじめに

蕁麻疹は日常診療においてよく遭遇する限局性の数時間程度で消退する限局性の紅斑、浮腫すなわち「膨疹」を呈する疾患であり、一生において蕁麻疹に罹患する確率は約15%であるという報告もある¹⁾。

蕁麻疹の診断、治療は画一的であり、これまで個々の医師の経験に基づくことが多かった。近年では欧米、日本において蕁麻疹の診療ガイドラインが策定され、日本皮膚科学会の診療ガイドライン2018では蕁麻疹の病型分類を大きく4型に分類すると同時に、しっかりとしたエビデンスに基づいた治療が示された。また本邦では欧米と同じく

6週以内に軽快する蕁麻疹を急性蕁麻疹それ以上持続する場合を慢性蕁麻疹としている²⁾。蕁麻疹の原因は多岐にわたり原因検索アルゴリズムとして片山の提唱するものなどがあるものの³⁾、患者の約70%は通常の間診及び検査などでは原因が特定できないものである。それらの多くは慢性に経過することがあり「慢性特発性蕁麻疹」として患者を悩ませQOLを低下させるだけでなく、治療に当たる医師をも悩ますことが少なくない⁴⁾。

蕁麻疹の病態生理としては、皮膚の肥満細胞より特異的あるいは非特異的に遊離されるヒスタミンなどのケミカルメディエーターにより生じるという従来からの病態に加え、最近では血液凝固系を中心とした解析も行われるなど、そのさらなる病態の検討が行われている⁵⁾。

現在のところ、そういった病態生理の解析報告をエビデンスとして近年では生物学的製剤による治療もなされている⁶⁾。

佐々木 豪 Sasaki Go
佐々木皮膚科
別刷請求先: 佐々木 豪
佐々木皮膚科
〒020-0144 岩手県盛岡市高松2-3-50

一方で、日本皮膚科学会の蕁麻疹診療ガイドラインにあるように、やはり日常診療における蕁麻疹治療の1st stepは抗ヒスタミン薬とされている。抗ヒスタミン薬の背景としては、ノーベル賞を1936年に受賞したSir Henry Daleにヒスタミンの作用が見出されて以来、その病態生理について多くの研究がなされ、さらにDaniel BovetおよびSir James W. Blackが H_1 , H_2 受容体拮抗薬を開発して1957年、1988年にノーベル医学生理学賞を受賞した経緯がある。そのおかげで我々は蕁麻疹治療において、年々進化し続ける様々な抗ヒスタミン薬の恩恵を受けている。日本皮膚科学会の蕁麻疹診療ガイドラインによると、慢性特発性蕁麻疹の治療において非鎮静性第2世代抗ヒスタミン薬が第一選択とされている。近年の第2世代抗ヒスタミン薬は親水性の官能基（カルボキシル基、アミノ基）を導入して血液脳関門（BBB）を通過しにくくしており、谷内らは抗ヒスタミン薬脳内移行（脳内 H_1 受容体占拠率）をPETにて定量化した報告をしている⁷⁾。この報告に臨床的注意事項を勘案した森田らは、抗ヒスタミン薬を今後は第1世代、第2世代、第3世代として分類することを推奨しており、その中で難治性の慢性蕁麻疹における抗ヒスタミン薬の切り替えのポイントについて、そ

の構造式について言及している⁸⁾。

その第3世代のなかで最も新しく、安全性に優れたピラスチン（ピラノア[®]）は脳内移行がほとんどない非鎮静性の抗ヒスタミン薬であり、速効性や持続性にも優れ、1日1回の投与でアドヒアランスも良い薬剤であるため、今回の薬剤切り替えの検討に用いることとした。

方法・結果

今回、当院を受診中の慢性特発性蕁麻疹患者で既存の抗ヒスタミン薬効果不十分であった症例のうち日本皮膚科学会の蕁麻疹診療ガイドライン⁹⁾による重症度レベル3以上かつ蕁麻疹活動性スコア（Urticaria Activity Score : UAS）（表1）¹⁰⁾ 3以上の50症例を対象とし、Visual analogue scale (VAS)/UAS改善率、および血清IgE値、病悩期間などの関与、抗ヒスタミン薬の構造による切り替え効果の差異を検討解析した。数値は平均値±標準偏差で示し、Wilcoxon符号付順位和検定を用いた。

①患者背景

解析対象となった特発性蕁麻疹症例は50例であった（表2）。50例のうち男性7例、女性43例であり、全体の年齢は 46.5 ± 18.9 歳（平均±標準誤差）

表1 蕁麻疹活動性スコア（UAS）

点数	膨疹	点数	かゆみ
0	なし	0	なし
1	20個以下	1	症状はあるが、気にならない
2	20～50個	2	不快だが日中の活動、眠気に支障はない
3	50個以上 or 大きい集密的の膨疹	3	強いかゆみがあり、日中の活動・睡眠に大きく支障が出る蕁

表2 患者背景

項目	値	項目	症例数
症例数	50	前治療薬	
性別（男/女）	7/43	フェキソフェナジン	12
平均年齢（歳）	46.5 ± 18.9 [20-86]	オロパタジン	7
平均罹病期間（月）	18.2 ± 26.1	レボセチリジン	6
平均IgE値	130.1 ± 238.9	ベポタスチン	9
		エピナスチン	10
		ロラタジン	6

であった。また、全体の平均IgEは 130.1 ± 238.9 IU/ml、平均病悩期間は 18.2 ± 26.1 月であった。ビラスチンに変更前の抗ヒスタミン薬の内訳はフェキソフェナジン12例、オロパタジン7例、レボセチリジン6例、ベポタスチン9例、エピナスチン10例、ロラタジン6例であった。登録した50例のうち、1例が有害事象のため試験を中止した。

②UAS評価

UASによる蕁麻疹活動性スコアの推移を図1に示した。治療開始時に4.2、2週後2.18、4週後2.1、6週後2.22、8週後2.13となり、治療開始時と比較し、有意な改善が認められた。膨疹スコアは治療開始時に1.8、2週後1.08、4週後1.04、6週後1.12、8週後1.06と治療開始時と比較し有意な改善が認められた(図2)。かゆみスコアは治療開始時に2.40、2週後1.12、4週後1.06、6週後1.1、8週後1.06であり治療開始時と比較し有意な改善が認められた(いずれも $P < 0.05$)(図2)。

③前治療の抗ヒスタミン薬別の治療効果

第2世代抗ヒスタミン薬の官能基、構造別の分類について図3に示した。また、前治療の抗ヒスタミン薬別のビラスチンの効果を図4、図5に示した。前治療の抗ヒスタミン薬の構造別にビラスチン切り替え後のUAS推移を検討したところ、ピペリジン/ピペラジン系および三環系どちらからの切り替えでも8週まで有意な改善が認められた($P < 0.05$)。また、同様に前治療の官能基別にビラスチンへの切り替え後のUAS推移を見ると、カルボキシル基およびアミノ基どちらからの切り替えでも4週まで有意な改善が認められた($P < 0.05$)。カルボキシル基からの切り替えではその差が8週まで継続したが、アミノ基タイプからの切り替えでは6、8週時点でその差がなくなった。前治療の抗ヒスタミン薬別でUAS推移を比較すると、ビラスチンの切り替え後2週間で治療開始時と比較し、どの抗ヒスタミン薬からの切り替えで

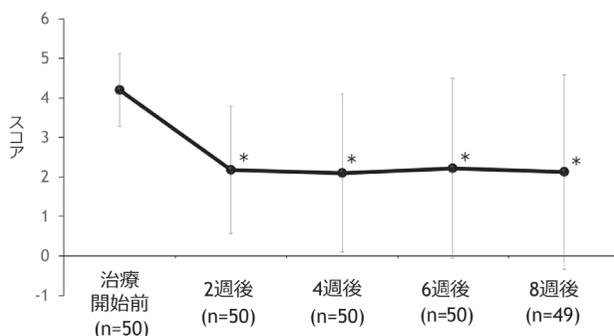


図1 ビラスチン切り替え後のUASの推移

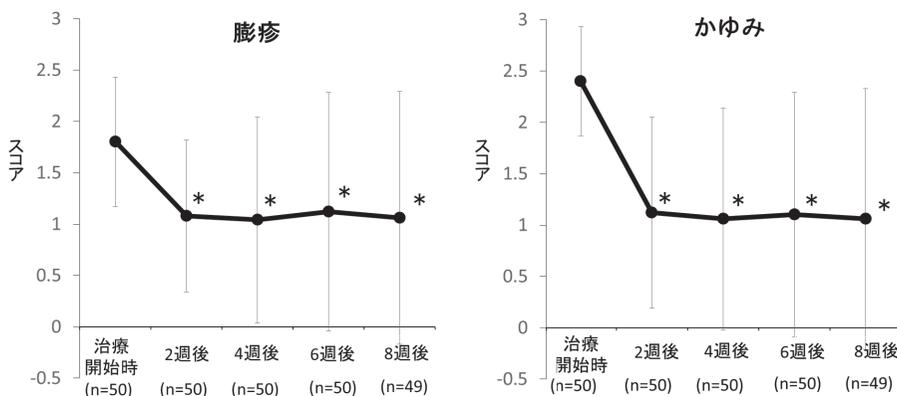


図2 ビラスチン切り替え後の膨疹・かゆみスコアの推移

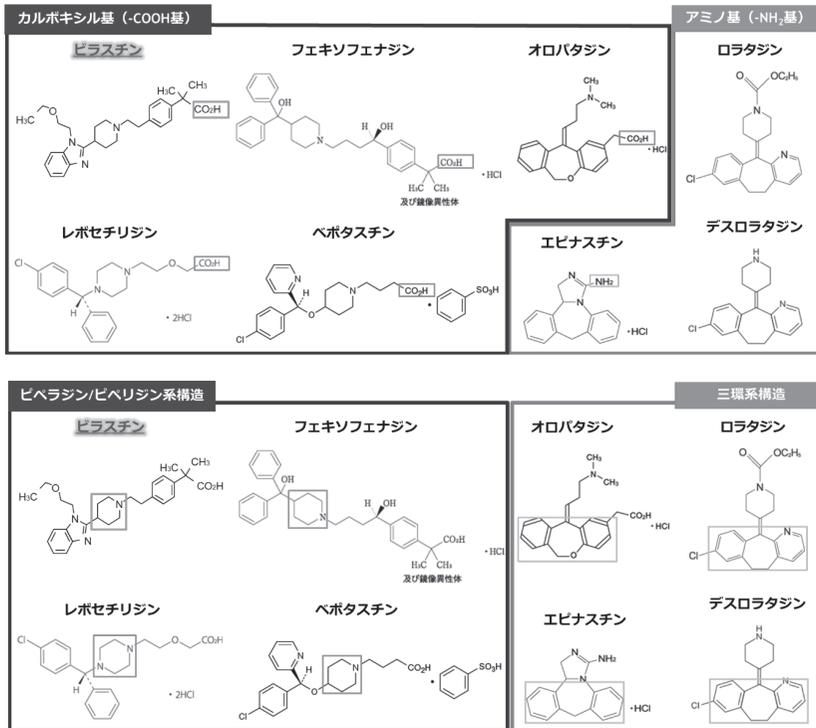


図3 第2世代抗ヒスタミン薬の構造

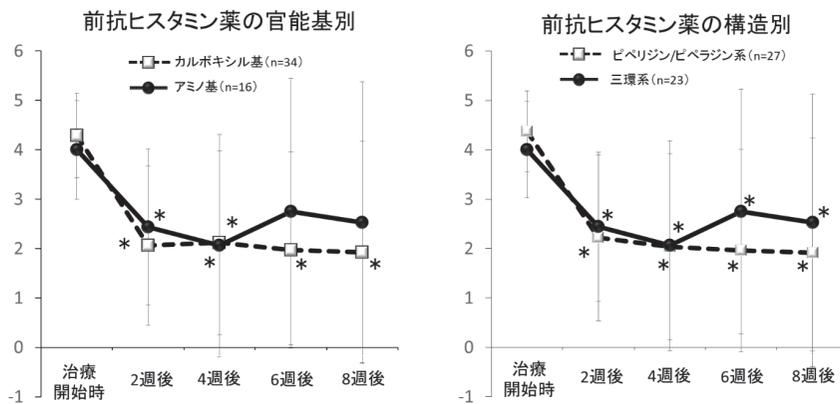


図4 ピラスチン切り替え後のUAS推移 (前治療別)

も有意な改善が認められた ($P < 0.05$)。フェキソフェナジン、オロパタジン、レボセチリジン、ロラタジンから切り変えた場合、UASの有意な改善は8週後まで継続した(図5)。一方、エピナスチンからの切り替えでは6、8週後、ベポタスチンからの切り替えでは8週後に有意差は認められなくなった。

④患者背景別の治療効果

患者背景別のピラスチンの効果を検討した結果を図6に示した。病悩期間中央値の12か月をカットオフとしてUAS推移を比較してみると、病悩期間によらずどちらの群もピラスチンへの切り替えで8週まで有意なUASの改善が認められた ($P < 0.05$)。また、IgE 170 IU/mlカットオフとしてUAS推移を比較してみたところ、IgE 170 IU/ml以上、IgE 170 IU/ml未満どちらの群においても

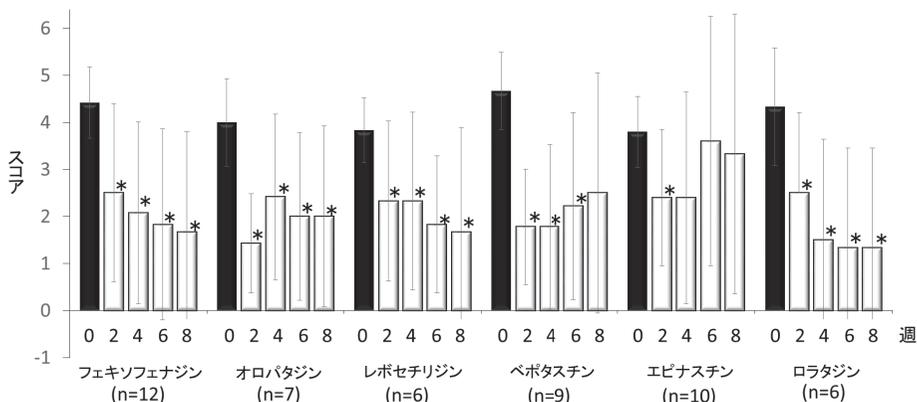


図5 ビラスチンに切り替え後のUAS変化（前治療の抗ヒスタミン薬別）

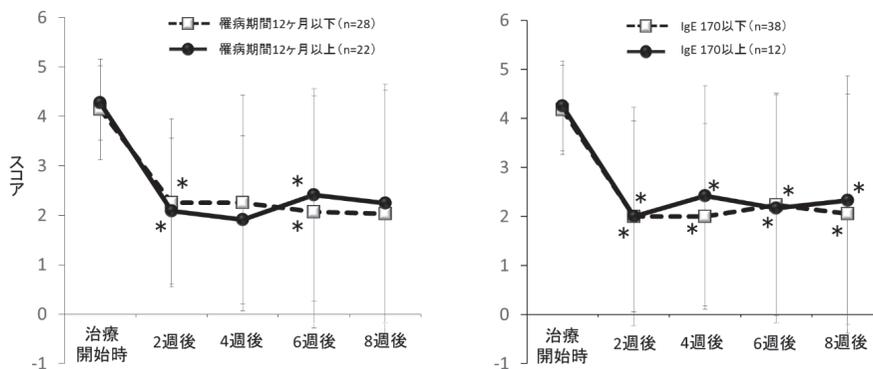


図6 ビラスチンに切り替え後のUAS変化（患者背景別）

治療開始前と比較し、ピラスチンに切り替え後8週まで有意な改善が認められた ($P < 0.05$)。有害事象により中止した1例を除き、いずれの症例も服薬コンプライアンスは良好であった。

考 察

ガイドラインにもあるように蕁麻疹治療の基本は原因、悪化因子の除去、回避と抗ヒスタミン薬を中心とした薬物療法である。一方で、慢性特発性蕁麻疹の治療は比較的長期にわたり、いったん痒みが改善されたのちも、既存の抗ヒスタミン薬においては慢性化した際に効果が減弱することがあり患者や医師を困らせることも少なくない。今回、既存の各種抗ヒスタミン薬効果不十分な慢性特発性蕁麻疹でピラスチン（ピラノア®）への切り替えがどの薬剤構造のタイプからも有用であったことより、従来から慣例的、経験的に投薬の際に

意識されていた「効果不十分な際の構造式を意識した薬剤変更」については議論の余地があり、ピラスチンは難治性の慢性特発性蕁麻疹患者に対しての選択肢の一つとなりうる。また森田らによると⁸⁾ ほぼ毎日膨疹が出現する慢性蕁麻疹や機械性蕁麻疹では比較的長めに抗ヒスタミン効果が持続することが必要なため、血中濃度半減期 ($T_{1/2}$) の長いロラタジン（クラリチン®）や1日2回服用する薬剤の選択を推奨しているが、今回の結果では、むしろ $T_{1/2}$ の長いロラタジンや1日2回投与のフェキソフェナジン（アレグラ®）などからのピラスチンへの切り替えが奏功したこと、また $T_{1/2}$ がピラスチンと同等のエピナスチン（アレジオン®）からの切り替えは半数の症例であまり上手くいかないことから、慢性特発性蕁麻疹における抗ヒスタミン薬の作用メカニズムの複雑さが示唆された。

UASの継時的変化を詳細に観察すると、ピラスチンへの切り替えが奏功した症例でも、比較的早期に痒みは抑制されるものの「痒みを伴わない膨疹」の出現が、その後も長期にわたってQOLに影響を与えないレベルで認められる症例が多数あったことは大変興味深い。また、今回の検討では、慢性特発性蕁麻疹において疾患の病悩期間と血清IgE値の間に相関は認められなかった。

今後は、日本皮膚科学会蕁麻疹診療ガイドラインにも記載されている²⁾、慢性特発性蕁麻疹における第2世代抗ヒスタミン薬倍量投与についてピラスチン投与群との投与比較試験なども倍量投与に伴うリスクベネフィットの観点から検討する必要があると考える。

また近年、谷内らは「抗ヒスタミン薬のKi値」、すなわち第2世代抗ヒスタミン薬のH₁受容体結合親和性 (Potency) と臨床的有効性 (Efficacy) について言及しているが¹¹⁾、ピラスチンよりH₁受容体結合親和性の強いレボセチリジン (ザイザル[®])、オロパタジン (アレロック[®])、ベポタスチン (タリオン[®]) からのピラスチンへの切り替えの結果から、ピラスチンは結合親和性に比して臨床的有効性が高いという結果がえられ、従来の臨床現場で慣例的に行われてきた「効果が弱い症例にはH₁受容体結合親和性の強い薬に変更する」といった投薬行動に改善の余地がある印象を得た。一方、興味深いのは水口らがHela細胞を用い、抗ヒスタミン薬のインバースアゴニスト作用の評価をしており¹²⁾、三環系の中でオロパタジン、ロラタジンはインバースアゴニストとしては弱く、ピラスチンと同等の効果を示したエピナスチンはインバースアゴニスト作用を有するとの記載がある。慢性特発性蕁麻疹における抗ヒスタミン薬の治療効果をこれらが反映している可能性もあり、今後のピラスチンでの更なる検討解析が望まれる。

慢性特発性蕁麻疹においてどの薬剤を選択するかは、現時点では各臨床医の経験や症例報告に基づいて決められており、慢性特発性蕁麻疹においてどの抗ヒスタミン薬へ切替えるかは現時点では明確な指針がないのが現状であることから、今回の結果が臨床医の治療の一助となることを願う。

[利益相反]

申告すべきCOI状態はない。

文 献

- 1) Humphreys F, Hunter JA: The characteristics urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998; 138: 635-638.
- 2) 秀 道広ほか: 蕁麻疹診療ガイドライン2018, 日皮会誌 2018; 12: 2503-2624.
- 3) 片山一朗: 蕁麻疹の成因, 経過, 治療. *臨牀と研究* 2016; 93: 170-175.
- 4) Katayama I et al: The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136: 197-201.
- 5) Katayama I, Matsui S, Murota H: Platelet activation as a possible indicator of disease activity in chronic urticarial: link with blood coagulation and mast cell degranulation. *J Clin Exp Dermatol Res* 2013; 4: 194.
- 6) Marcus M et al: Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368: 924-935.
- 7) 谷内一彦, 田代 学, 岡村信行: 中枢に移行しない第2世代抗ヒスタミン薬: PETによる脳内移行性に関する研究. *西日皮膚* 2009; 71: 3-6.
- 8) 森田栄伸: 抗ヒスタミン薬の分類と効果的な使用方法. *皮膚アレルギーフロンティア* 2013; 11: 19.
- 9) 秀 道広ほか: 蕁麻疹診療ガイドライン. *日皮会誌* 2011; 121: 1339-1388.
- 10) Zuberbier T et al: EAACI/GA (2)LEN/EDF/WAO guideline : definition, classification and diagnosis of urticaria. *Al lergy* 2009; 64: 1417-1426.
- 11) Yanai K et al: Positron emission tomography evaluation of sedative properties of antihistamines. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 613-622.
- 12) Mizuguchi H et al: Usefulness of HeLa cells to evaluate inverse agonistic activity of anti-

histamines. *Int Immunopharmacol* 2013; Mar;
15: 53.

Clinical investigation of the use of bilastine (Bilanoa[®]) on chronic idiopathic urticaria that has inadequate response to other antihistamines

Go Sasaki
Sasaki Dermatology Clinic

We conducted a retrospective clinical investigation of 50 patients who were treated at this hospital for chronic idiopathic urticaria that were switched to bilastine (Bilanoa[®]) due to inadequate response to second-generation antihistamines (patients with a severity score of at least level 3 and an urticarial activity score [UAS] of at least 3). Significant reduction in UAS was observed 2 weeks after switching to bilastine and this reduction was maintained until 8 weeks after switching. Further, significant UAS score reduction at 2 weeks after switching bilastine was observed regardless of the prior drugs (piperidine/piperazine/tricyclic antihistamine). This analysis indicated that the reduction in UAS was maintained beyond 2 weeks after switching from fexofenadine, olopatadine, levocetirizine, bepotastine, or loratadine to bilastine, but that the reduction in UAS was not maintained beyond 2 weeks after the switch from epinastine. The results of our retrospective investigation suggest that bilastine is effective after switching from most second-generation antihistamines. However, further research on specific drugs is required.
