

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

新薬と臨床 (1988.04) 37巻4号:592～595.

慢性蕁麻疹に対するKetotifen (Zaditen)の使用経験、特に抗ヒスタミン剤との併用療法について

松本光博, 飯塚 一

慢性蕁麻疹に対する Ketotifen (Zaditen®) の使用経験、 特に抗ヒスタミン剤との併用療法について

旭川医科大学 皮膚科

松 本 光 博
飯 塚 一

I はじめに

Ketotifen (一般名: ketotifen hydrogen fumarate) は伝達物質遊離抑制作用と抗ヒスタミン作用をあわせもつ抗アレルギー剤であり¹⁾²⁾, 気管支喘息³⁾⁴⁾, アレルギー性鼻炎⁵⁾, 慢性蕁麻疹, 湿疹群⁶⁾ に対して有効なことが知られている。今回われわれは ketotifen (Zaditen®) を用いて難治性の慢性蕁麻疹に対する効果を特に抗ヒスタミン剤との併用療法につき検討し, 有効性を認めたため報告する。

II 方 法

1. 対象患者

昭和61年7月より, 昭和62年10月までに旭川医科大学病院皮膚科およびその関連病院を受診した21例の中等症ないしは重症の慢性蕁麻疹患者を対象にした。除外対象としては, 蕁麻疹の出現頻度の低いもの, 掻痒が主症状をなすもの, および原因物質が明らかな急性蕁麻疹とした。

その内訳は男13例, 女8例であり, 年齢は9歳から73歳までで, 平均年齢は38.7歳であった。初診時の平均罹病期間は1.6年であり, 最短1ヵ月, 最長10年であった(表1)。

2. 投与方法

Ketotifen 1 mgカプセル剤を1日2回朝食後および夕食後に投与した。投与期間は最低4週間とし, 4週間で治癒しない症例は8週まで投与を継続した。なお ketotifen 単独では十分な効果が得られなかった症例, および前医ですでに ketotifen を含む治療をうけていた症例については ketoti-

fen と抗ヒスタミン剤の併用投与を行った。抗ヒスタミン剤の治療歴を有する症例では抗ヒスタミン剤はそのまま投与を継続し, ketotifen を追加した。併用によっても十分な効果が得られない場合は抗ヒスタミン剤を変更した。

3. 評価日, 評価項目および評価方法

原則として2週間に1回以上, 掻痒, 膨疹, 紅斑の程度および頻度につき問診, 観察を行い記録した。観察の期間は原則として8週以上とした。全般改善度は治療開始時の皮膚所見と比較して著明改善, 中等度改善, 軽度改善, 不変, 悪化の5段階で評価した。最終全般改善度は治療終了時に全治療経過を考慮して評価した。治療中に発現した副作用については, その種類, 程度, 発現日, 消失日などを詳細に調査した。治療中に投与方法を変更した症例については, 投与変更時および投与終了時, それぞれ判定した。

III 結 果

症例別の全般改善度は中等度改善以上が21例中20例(95.2%)であり, うち著明改善は21例中17例(81.0%)を占めた(表2)。

Ketotifen 単独投与群および抗ヒスタミン剤との併用群にわけてその効果をみると, 単独投与群では著明改善をみたものは8例中5例(62.5%)であり, あとの3例は不変または軽度改善にとどまった(表3)。Ketotifen 単独投与で効果がみられなかった3例を含めた16例に対しては抗ヒスタミン剤と ketotifen の併用投与を行ったが, 16例中15例(93.8%)が中等度改善以上であり, 著明改善をみたものは16例中12例(75.0%)であっ

表1 症 例 一 覧

No.	性	年齢(歳)	罹病期間	前治療薬	重症度	併用薬剤	最終全般改善度	副作用
1	♂	39	1年	ザジテン ニボラジン	中等症	ニボラジン, セルテクト	軽度改善	なし
2	♀	31	4カ月	ボララミン タベジール	中等症	タベジール	中等度改善	なし
3	♀	51	2年	タベジール	中等症	ボララミン	中等度改善	なし
4	♂	28	1カ月	アタラックス プレドニン	重症	アタラックス, ホモクロミン	中等度改善	なし
5	♀	50	3年	ホモクロミン ニボラジン	中等症	なし	著明改善	眠気
6	♂	53	1カ月	ニボラジン	中等症	なし	著明改善	なし
7	♂	60	2カ月	タベジール	中等症	タベジール	著明改善	なし
8	♂	39	1カ月	アタラックス タベジール ボララミン	中等症	なし	著明改善	なし
9	♂	73	3年	アタラックス	中等症	アタラックス	著明改善	なし
10	♂	39	2年	プレドニン タベジール ペリアクチン	重症	ペリアクチン, プロエントラ, タベジール	著明改善	なし
11	♀	50	8カ月	アタラックス	重症	ニボラジン	著明改善	なし
12	♂	25	1年	ニボラジン	中等症	ニボラジン	著明改善	なし
13	♂	54	7週	ジスロン	中等症	タベジール→ボララミン	軽度改善→著明改善	なし
14	♂	45	2年	ボララミン	中等症	ボララミン	著明改善	なし
15	♂	20	3カ月	ボララミン ホモクロミン	中等症	なし→ホモクロミン→ペリアクチン	不変→軽度改善→著明改善	なし
16	♀	29	7週	ジスロン	中等症	なし→ボララミン	軽度改善→著明改善	なし
17	♀	19	7週	なし	中等症	タベジール	著明改善	なし
18	♀	43	1カ月	なし	中等症	なし	著明改善	眠気
19	♂	9	1カ月	なし	重症	なし→ペリアクチン→テルギンG	不変→軽度改善→著明改善	なし
20	♀	21	1カ月	なし	中等症	タベジール	著明改善	なし
21	♂	31	10年	なし	中等症	なし	著明改善	なし

た(表3)。
治療開始前に抗ヒスタミン剤による治療に抵抗していた難治性蕁麻疹に対する成績は、ketotifen

単独では5例中3例が著明改善した。Ketotifen 単独投与で改善をみなかった2例を含む13例は抗ヒスタミン剤を併用したが、13例中12例(92.3

表2 症例別最終全般改善度

悪化	不変	軽度改善	中等度改善	著明改善
0	0	1 (4.8)	3 (14.3)	17 (81.0)

(): %

%) が中等度改善以上, うち9例 (69.2%) に著明改善をみた (表4)。

Ketotifen と併用する抗ヒスタミン剤の組み合わせと治療効果との間に一定の傾向はみられなかった。

副作用としては2例に軽度の眠気が出現したが, 投与を継続中に消失した。

IV 考 察

Ketotifen の薬理作用としては先に述べたように, ヒスタミンやSRS-Aなどのケミカルメディエーターの遊離抑制作用が挙げられる¹⁾。特に蕁麻疹においては皮膚肥満細胞の脱顆粒抑制作用が考えられている²⁾。このような膜安定化作用と

ともにヒスタミンによる血管透過性亢進や皮膚反応を抑制する抗ヒスタミン作用をもあわせもつことが知られている¹⁷⁾。

以上の薬理作用から本剤は蕁麻疹に対して高い有効性が期待できるため, 難治性蕁麻疹に対する効果を検討した。本剤の抗ヒスタミン作用は日常診療で頻用されているクレマスチンと同程度かやや強い程度と考えられているため¹⁾, 重症な症例, 治療に抵抗する症例, ketotifen 単独投与では効果不十分な症例に対しては抗ヒスタミン剤の併用投与を行い良好な結果を得た。

難治性蕁麻疹に対する治療法としては2種類以上の抗ヒスタミン剤の併用⁹⁾, H₁・H₂拮抗剤の併用⁹⁾, ketotifen と漢方薬の併用¹⁰⁾などが試みられており, いずれも有用とされている。今回のわれわれの成績はその対象が主に抗ヒスタミン剤による治療に抵抗した難治性蕁麻疹であったことを勘案すると非常に良い成績と考えられる。

Ketotifen と抗ヒスタミン剤の併用は永島ら¹¹⁾が5例の難治性蕁麻疹に対して試み, 2例が著明改善, 1例が中等度改善したと報告しており, 難

表3 最終全般改善度

	悪化	不変	軽度改善	中等度改善	著明改善	計
ketotifen 単独群	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0 (0)	5 (62.5)	8
併用群	0	0	1 (6.3)	3 (18.8)	12 (75.0)	16
合計	0	2 (8.3)	2 (8.3)	3 (12.5)	17 (70.8)	24

(): %

※ ketotifen 単独投与で不変または軽度改善の3例は抗ヒスタミン剤併用に変更して投与した。

表4 難治性蕁麻疹に対する最終全般改善度

	悪化	不変	軽度改善	中等度改善	著明改善	計
ketotifen 単独	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0)	3 (60.0)	5
併用	0	0	1 (7.7)	3 (23.1)	9 (69.2)	13
合計	0	1 (5.6)	2 (11.1)	3 (16.7)	12 (66.7)	18

(): %

※ ketotifen 単独投与で不変または軽度改善の2例は抗ヒスタミン剤併用に変更した。

治性蕁麻疹に対しては副作用も少ない点も考慮すると、最初に試みてよい治療法と思われる。

しかしながら、併用する抗ヒスタミン剤には効果のうえからは一定の傾向が得られず、3例は併用開始時に使用した抗ヒスタミン剤では十分な効果が得られず、抗ヒスタミン剤を変更したあとにはじめて著明改善を示した。したがって併用する抗ヒスタミン剤の選択にあたっては十分な問診、観察を行い、効果をみながら“try and error”で決定する以外ないように思われる。

V ま と め

- 1) 慢性蕁麻疹21例に ketotifen 1日2mgを単独あるいは抗ヒスタミン剤との併用投与を行った。
- 2) 全般改善度は中等度以上が95.3%、著明改善は81.0%であった。
- 3) Ketotifen 単独投与の改善度は著明改善が62.5%であるのに対し、併用群では中等度改善以上が93.8%、著明改善が75.0%であった。
- 4) 難治性蕁麻疹に対する改善度は単独投与群では著明改善が60%、併用群では中等度改善以上が92.3%、著明改善が69.2%であった。
- 5) Ketotifen は慢性蕁麻疹、特に難治性蕁麻疹に対して有用な薬剤であり、とりわけ抗ヒスタミン剤との併用が有効であると思われる。

文 献

- 1) *Martin, U. and Römer, D.* : *Arzneim.-Forsch/ Drug* 28, 770, 1978.
- 2) 赤星吉徳ほか：アレルギーの臨床 5, 401, 1985.
- 3) HC 20-511研究班：臨床評価 10, 737, 1982.
- 4) HC 20-511研究班：医学のあゆみ 29, 354, 1984.
- 5) 奥田 稔ほか：耳鼻展望 26 (Suppl. 4) 75, 1983.
- 6) 岡部直美ほか：診療と新薬 24, 202, 1987.
- 7) *Martin, U. and Baggiolini, M.* : *Naunyn-Schmiederbergs Arch. Pharmacol.* 361, 186, 1981.
- 8) 吉田彦太郎、牛島信雄：皮膚臨床 26, 695, 1984.
- 9) 土居敦子ほか：西日本皮膚 45, 40, 1983.
- 10) 大川 章：診療と新薬 24, 223, 1987.
- 11) 永島敬士ほか：診療と新薬 22, 281, 1985.