

蕁麻疹診療ガイドライン 2018

日本皮膚科学会蕁麻疹診療ガイドライン改定委員会；

秀 道広^{1*} 森桶 聡¹ 福永 淳² 平郡隆明^{1,3} 千貫祐子⁴ 猪又直子⁵
 益田浩司⁶ 谷崎英昭⁷ 中川幸延⁸ 矢上晶子⁹ 中原剛士¹⁰ 戸倉新樹¹¹
 青島正浩¹¹ 藤澤隆夫¹² 中村陽一¹³ 堀川達弥¹⁴ 五十嵐敦之^{15**}

第1章 蕁麻疹診療の概要

1. はじめに

蕁麻疹は、ありふれた疾患でありながらその病態には未知の部分が多く、症状の現れ方、および治療の内容も症例により大きな違いがある。日本皮膚科学会は2005年に「蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン」¹⁾を策定し、2007年には厚生労働省免疫アレルギー疾患予防・治療研究推進事業によりそのプライマリケア版が作成された²⁾。さらに2011年にそれらのガイドラインの内容を継承しつつ、国内外から発表された新しい知見とエビデンスを検証し、evidence based medicine (EBM) に基づく「蕁麻疹診療ガイドライン」を発表した³⁾。その後蕁麻疹に関する多くの知見が発表され、また世界25カ国の学会代表者による国際コンセンサス会議を経てグローバルガイドライン（国際ガイドライン）⁴⁾も作成された。本ガイドラインは、2011年版のガイドライン作成時以降に発表されたエビデンスを検証し、グローバルガイドラインとの整合性を取るとともに我が国の現状を踏まえ、また、医師、患者および医療関係者がどのように蕁麻疹を捉え、問題を解決するために行動すべきかを示すことを目指して作成され

た。その内容は、現時点における我が国の蕁麻疹の基本的、標準的治療を示すものであって、症例毎の事情を踏まえて行われる治療内容が、本ガイドラインに記載されている診断、治療法と異なることを阻むものではない。また逆に、本ガイドラインに記載されている内容が実施されないことを以て、実際の診療にあたる医師の責任を追訴する根拠に資するものでもない。

2. 定義

蕁麻疹は膨疹、すなわち紅斑を伴う一過性、限局性の浮腫が病的に出没する疾患であり、多くは痒みを伴う。通常の蕁麻疹に合併して、あるいは単独に、皮膚ないし粘膜の深部を中心とした限局性浮腫は、特に血管性浮腫と呼ぶ。

3. 症状

膨疹は全身のいずれにも出現する。血管性浮腫は多くの場合、顔面、特に眼瞼、口唇に好発するが、腸管または四肢の皮膚深部の浮腫として現れることもある。個々の皮疹の形、大きさ、持続時間は様々であるが、病型による一定の傾向があり、その性状は病型診断ための参考になる。多くの場合、症状は皮膚に限局するが、腹痛、発熱、気分不良、気道閉塞感、嘔吐等の症状を伴うこともあり、これらの場合はアナフィラキシーまたは他の全身性疾患の鑑別が必要である。

4. 病態

蕁麻疹では、一般に皮膚マスト細胞が何らかの機序により脱顆粒し、皮膚組織内に放出されたヒスタミンを始めとする化学伝達物質が皮膚微小血管と神経に作用して血管拡張（紅斑）、血漿成分の漏出（膨疹）、および痒みを生じる⁵⁾。蕁麻疹におけるマスト細胞活性化の機序としてはI型アレルギーが広く知られているが、実際には原因として特定の抗原を同定できることは少ない^{6)~8)}。一方、蕁麻疹にはI型アレルギー以外に

- 1) 広島大学大学院医歯薬保健学研究科皮膚科学
- 2) 神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野
- 3) 県立広島病院皮膚科
- 4) 島根大学医学部皮膚科学
- 5) 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学
- 6) 京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学
- 7) 大阪医科大学皮膚科学
- 8) 大阪大学皮膚科学
- 9) 藤田医科大学ばんだね病院総合アレルギー科
- 10) 九州大学大学院医学研究院皮膚科
- 11) 浜松医科大学皮膚科
- 12) 国立病院機構三重病院
- 13) 横浜市立みなと赤十字病院アレルギーセンター
- 14) うえだ皮フ科クリニック
- 15) NTT 東日本関東病院皮膚科

*: 委員長, **: 副委員長

表 1 蕁麻疹の病態に関与する因子

1. 直接的誘因 (主として外因性, 一過性)
 - 1) 外来抗原
 - 2) 物理的刺激
 - 3) 発汗刺激
 - 4) 食物*
 - 食物抗原, 食品中のヒスタミン,
 - 仮性アレルギー (タケノコ, もち, 香辛料など), 食品添加物 (防腐剤, 人工色素), サリチル酸*
 - 5) 薬剤
 - 抗原, 造影剤, NSAIDs*, 防腐剤, コハク酸エステル
 - バンコマイシン (レッドマン症候群), など
 - 6) 運動
2. 背景因子 (主として内因性, 持続性)
 - 1) 感作 (特異的 IgE)
 - 2) 感染
 - 3) 疲労・ストレス
 - 4) 食物
 - 抗原以外の上記成分
 - 5) 薬剤
 - アスピリン*, その他の NSAIDs* (食物依存性運動誘発アナフィラキシー), アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬* (血管性浮腫), など
 - 6) IgE または高親和性 IgE 受容体に対する自己抗体
 - 7) 基礎疾患
 - 膠原病および類縁疾患 (SLE, シェーグレン症候群など)
 - 造血系疾患, 遺伝的欠損など (血清 C1-INH 活性が低下)
 - 血清病, その他の内臓病変など
 - 日内変動 (特発性の蕁麻疹は夕方~夜にかけて悪化しやすい)

*: 膨疹出現の直接的誘因のほか, 背景因子として作用することもある。

表 2 蕁麻疹の主たる病型

- I. 特発性の蕁麻疹 spontaneous urticaria
 1. 急性蕁麻疹 acute spontaneous urticaria (発症後 6 週間以内)
 2. 慢性蕁麻疹 chronic spontaneous urticaria (発症後 6 週間以上)
- II. 刺激誘発型の蕁麻疹 (特定刺激ないし負荷により皮膚を誘発することができる蕁麻疹) inducible urticaria*
 1. アレルギー性の蕁麻疹 allergic urticaria
 2. 食物依存性運動誘発アナフィラキシー FDEIA
 3. 非アレルギー性の蕁麻疹 non-allergic urticaria
 4. アスピリン蕁麻疹 (不耐症による蕁麻疹) aspirin-induced urticaria (urticaria due to intolerance)
 5. 物理性蕁麻疹 physical urticaria (機械性蕁麻疹 mechanical urticaria, 寒冷蕁麻疹 cold urticaria, 日光蕁麻疹 solar urticaria, 温熱蕁麻疹 heat urticaria, 遅延性圧蕁麻疹 delayed pressure urticaria, 水蕁麻疹 aquagenic urticaria)
 6. コリン性蕁麻疹 cholinergic urticaria
 7. 接触蕁麻疹 contact urticaria
- III. 血管性浮腫 angioedema
 1. 特発性の血管性浮腫 idiopathic angioedema
 2. 刺激誘発型の血管性浮腫 inducible angioedema (振動血管性浮腫 vibratory angioedema を含む)
 3. ブラジキニン起因性の血管性浮腫 bradykinin mediated angioedema
 4. 遺伝性血管性浮腫 hereditary angioedema (HAE)
- IV. 蕁麻疹関連疾患 urticaria associated diseases
 1. 蕁麻疹様血管炎 urticarial vasculitis
 2. 色素性蕁麻疹 urticaria pigmentosa
 3. Schnitzler 症候群およびクリオピリン関連周期熱症候群

*国際ガイドライン⁴⁾では, 6 週間以上続く蕁麻疹は刺激誘発型の蕁麻疹を含めて chronic urticaria に分類される。

機械的擦過を始めとする種々の物理的的刺激や薬剤, 運動, 体温上昇などに対する過敏性によるもの (刺激誘発型の蕁麻疹), 明らかな誘因なく自発的に膨疹が出現するもの (特発性の蕁麻疹) などがあり, 症例によりこれらの機序のいずれか, または複数の因子が複合的に関与して病態を形成すると考えられる (表 1)。特に慢性蕁麻疹では, しばしば IgE または高親和性 IgE 受容体に対する自己抗体やヘリコバクター・ピロリ菌感染などが関与し得ることが知られているが, それだけでは病態の全体像を説明できないことが多い。また, 直接的誘因は個体に曝露されると速やかに膨疹を生じることが多いのに対し, 背景因子は個体側の感受性を亢進する面が強く, 因子出現と膨疹出現の間には時間的隔たりがあることが多い。また, 両者における各因子は必ずしも一対一に対応しない。

そのため, 診療においてはすべての原因をひとつの因子に求めるのではなく, 蕁麻疹の病型, 病歴, 社会的背景や蕁麻疹以外の身体症状などにも留意し, 表 1 を参考に何らかの因子の関与が疑われる場合には適宜

それらを明らかにするための検査を行い, 対策を講ずる姿勢が大切である。

5. 診断と分類

蕁麻疹の特徴は個々の皮疹の経過にある。すなわち, 痒みを伴う紅斑が 24 時間以内に消退することが確認できればほぼ蕁麻疹と考えて良い。しかし, その対処のしかたは蕁麻疹の種類により大きく異なり, 緊急性の判断と正しい病型診断が重要である。

また, 蕁麻疹の発症機序, 膨疹出現の直接刺激, およびその他の臨床的特徴は多岐に亘り, かつそれらが必ずしも 1 対 1 に対応しない。本ガイドラインでは, 臨床的実用性と国際ガイドラインとの整合性を取って 2011 年版の分類を一部修正した (表 2)^{※1}。なお, これらの分類は, 主として臨床的な特徴に基づくもので, 症例によっては二つ以上の蕁麻疹の病型が認められることがあり, また, 必ずしもこれらの分類に当てはまりにくいものもある。それゆえ, 診察に際しては個々

※1 急性蕁麻疹と慢性蕁麻疹の境界を発症後 1 カ月から 6 週間に変更し, 血管性浮腫の病型を改定した。

の症例における蕁麻疹の全体像を捉え、各病型の特徴を踏まえてゴールに至るための道筋を見いだすことが大切である。

5.1 特発性の蕁麻疹

個々の皮疹に関する直接的原因ないし誘因なく自発的に膨疹が出現する。症状は基本的に毎日または毎日の様に出没し、医療機関を受診する蕁麻疹の中では最も多い^{6)~8)}。皮疹の形は様々で、小豆大程度のものから手掌大を越えて地図状の膨疹を形成することもある。逆に、地図状、環状の膨疹はこの病型によることが多い。個々の皮疹の持続時間は数十分から数時間以内のことが多いが、2~3日持続する例もある。発症してからの期間が6週間以内のものを急性蕁麻疹、6週間を越えたものを慢性蕁麻疹と呼ぶ^{*1}。感染、食物、疲労・ストレス、IgEまたは高親和性IgE受容体に対する自己抗体などが背景、悪化因子となり得る(表1)。虫刺症、多形滲出性紅斑、アレルギー性紫斑病、結節性紅斑、薬疹、成人ステイブル病などを鑑別する。

(1) 急性蕁麻疹

特に小児では、上気道などの一過性の感染に伴うものが多い⁹⁾。その場合は、感染症に続いて蕁麻疹も消失することが多い。また原因は特定されなくても、適切な治療のもとに1カ月以内に治癒に至る例が多い¹⁰⁾。

(2) 慢性蕁麻疹^{*2}

夕方から夜間にかけて症状が出現、悪化するものが多く、上記の自己抗体が検出されることがある¹¹⁾¹²⁾。しかし、基本的に病態の全体像を説明し得る原因は特定不能で、病悩期間は数カ月から数年に亘ることも多い。

5.2 刺激誘発型の蕁麻疹(特定刺激ないし負荷により皮疹を誘発することができる蕁麻疹)

特定の刺激ないし条件が加わった時に症状が誘発されるもの。症状の出現頻度は刺激の有無により、1日のうち何度も出没することもあり、数日~数カ月間現れないこともある。皮疹の性状は蕁麻疹の種類により異なるが、遅延性圧蕁麻疹を除き、基本的に個々の皮疹が数十分から数時間以内には消退する。

(1) アレルギー性の蕁麻疹

生体が食物、薬品、植物(天然ゴム製品を含む)、昆虫の毒素などに曝露されることにより起こる。これらの反応は、特定の抗原物質に対する特異的IgEを介し

※2 国際ガイドライン⁴⁾では、6週間以上続く蕁麻疹は刺激誘発型の蕁麻疹を含めて chronic urticaria に分類される。

た即時型アレルギー反応であり、通常は抗原への曝露後数分から1~2時間以内に生じる。ただし、納豆アレルギー、一部の哺乳類肉アレルギー、アニサキスアレルギー等では、前日に摂取した食物により翌日アレルギー症状が現れることもある。

アナフィラキシーショックでは、抗原曝露後最初の症状が沈静化して数時間後に再び症状が現れることがある¹³⁾が、それ以後は再び抗原に曝露されない限り自発的に症状が現れることはない。医療機関を受診する蕁麻疹症例の概ね数%がこのタイプに該当する^{6)~8)}。なお口腔粘膜から吸収された未消化の食物抗原が摂取後数分~十数分以内に口腔粘膜を中心とした浮腫、違和感を始めとするアレルギー症状を生じることがある。これらは特に口腔アレルギー症候群(oral allergy syndrome; OAS)¹⁴⁾と呼び、多種類の野菜、果物の他、ラテックス蛋白の交叉反応に注意する必要がある。この病型においては詳しい問診に基づいて原因として疑われる抗原を絞り、各種臨床試験により責任抗原を同定することが望ましい。責任抗原を同定するための方法としては、プリックテスト、スクラッチテストなどの患者皮膚を用いたテストと、*in vitro*で抗原特異的に結合する血清IgEを測定する方法がある。さらに診断を確定させるためには患者末梢血好塩基球活性化またはヒスタミン遊離試験、被疑抗原による負荷(誘発)試験等が行われる。

(2) 食物依存性運動誘発アナフィラキシー

特定食物摂取後2~3時間以内に運動負荷が加わることにより生じるアナフィラキシー反応で、皮膚症状を伴うことが多い。原因食物としては、我が国では小麦、エビの症例が多い。年齢的には全年齢に生じるが、特に10歳代の報告が多い¹⁵⁾¹⁶⁾。また、症状は非ステロイド系消炎鎮痛薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)により増悪しやすく、原因食物とNSAIDsの摂取のみで症状が誘発されることもある¹⁷⁾。特発性のアナフィラキシー、コリン性蕁麻疹などを鑑別する。平成22(2010)年より、加水分解小麦含有石鹼の使用に伴い小麦による食物依存性運動誘発アナフィラキシーの患者が急増したが、該当製品の販売中止と自主回収により多くの患者で過敏性は解消ないし軽減しつつある¹⁸⁾。

(3) 非アレルギー性の蕁麻疹

臨床症状、および原因物質への曝露により症状を生じる点では外来抗原によるアレルギー性の蕁麻疹と同様であるが、アレルギー機序を介さない。そのため、

上述したI型アレルギーの検査法により原因物質を特定することはできない。造影剤の静脈注射や、サバ、タケノコなどの摂取により生じるものがある。

(4) アスピリン蕁麻疹

アスピリンを始めとするNSAIDsの内服、注射または外用により誘発される蕁麻疹。外来物質による非アレルギー性の蕁麻疹の一種であるが、必ずしも構造の類似しない複数のNSAIDs、人工食品着色料、防腐剤などの化学物質に対しても過敏性を示すことが多く、原因物質に曝露後膨疹が現れるまでの時間には数分～数時間の幅が認められる。また、これらの物質は単独で蕁麻疹を誘発するだけでなく、慢性蕁麻疹、食物依存性運動誘発アナフィラキシーなどの他の蕁麻疹の増悪因子として作用することもある¹⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾。なお、アスピリン喘息と同じく、本症もNSAIDsの持つシクロオキシゲナーゼ(cyclooxygenase; COX) I阻害作用によると考えられるが、両疾患が合併することはむしろ少ない²¹⁾。

(5) 物理性蕁麻疹

皮膚表面の機械的擦過、寒冷曝露、日光照射、温熱負荷、圧迫、水との接触のいずれかにより生じる蕁麻疹を総称して物理性蕁麻疹と呼ぶ。刺激の種類により各々機械性蕁麻疹、寒冷蕁麻疹、日光蕁麻疹、温熱蕁麻疹、遅延性圧蕁麻疹、水蕁麻疹と呼ぶ。寒冷蕁麻疹には局所性と全身性があり、前者は皮膚局所が冷却された時にその部位に一致して生じる蕁麻疹であるのに対し、後者は全身が冷却されたときに全身皮膚にコリン性蕁麻疹に似た小豆大前後の紅斑と膨疹を生じ、遺伝性のものもある(家族性寒冷誘発自己炎症性症候群)²²⁾。水蕁麻疹では、水に触れた範囲にコリン性蕁麻疹に似た、毛嚢一致性の紅斑と膨疹を生じる²³⁾。なお遅延性圧蕁麻疹の皮疹は、一度出現すると数時間から2日間程度持続する²⁴⁾が、それ以外の物理性蕁麻疹の皮疹は基本的に出現後数分ないし2時間以内に消退する。機械性蕁麻疹、遅延性圧蕁麻疹は小児では少ない²⁵⁾。機械性蕁麻疹ではシイタケ皮膚炎、水蕁麻疹ではコリン性蕁麻疹を鑑別する。

(6) コリン性蕁麻疹

入浴、運動、精神的緊張など、発汗ないし発汗を促す刺激が加わった時に生じる。小児から30歳代前半までの成人に好発し、皮疹は粟粒大から小豆大までの癒合傾向のない膨疹ないし紅斑で、膨疹は直径数センチメートルまでの紅斑に囲まれることもある。皮疹は出現後数分から2時間以内に消退することが多いが、眼

験、口唇に血管性浮腫を伴うこともある^{26)~28)}。重症例ではアナフィラキシー様症状を呈することもあり、食物依存性運動誘発アナフィラキシーとの鑑別が必要である。全身性寒冷蕁麻疹、水蕁麻疹を鑑別するが、同一症例にこれらの蕁麻疹が合併することもあり得る。なお、アドレナリン性蕁麻疹²⁹⁾もコリン性蕁麻疹に似た小型の膨疹が出現するが、その皮疹は精神的緊張に伴い現れ、必ずしも発汗、体温上昇とは関連しない。これらの皮疹は痒みを伴うことが多いがピリピリした痛みのこともあり、特に体表の25%以上の範囲の減汗を伴うものは特発性後天性全身性無汗症と診断される³⁰⁾³¹⁾。

(7) 接触蕁麻疹

皮膚、粘膜が特定の物質と接触することにより接触部位に一致して膨疹が出現する。通常、原因物質への曝露後数分ないし数十分以内に症状が出現し、数時間以内に消退する。なおこの病型は、誘因物質との接触という、膨疹の誘発のされ方に特徴を求めた蕁麻疹のカテゴリーであり、発症機序の点では特定の外来物質によるアレルギー性の蕁麻疹、および非アレルギー性の蕁麻疹と重複する。

5.3 血管性浮腫

皮膚、粘膜の限局した範囲に出現する深部浮腫で、数日以内に跡形無く消退する。顔面、特に口唇、眼瞼に好発し、強い気道浮腫を生じると窒息の危険性がある。皮疹部に組織障害がなく、突然出現しては消退する経過は他の表在性の蕁麻疹と同様であるが、必ずしも痒みはなく、個々の皮疹は2、3日持続することが多い。症状の出現のしかたは通常の蕁麻疹と同様、自発的に出没するものと特定刺激ないし負荷により皮疹が誘発されるものがある。病態には、通常の蕁麻疹と同様のマスト細胞の関与するものと、ブラジキニンの関与するものがある。前者では通常の表在性の蕁麻疹に伴って現れるものと、血管性浮腫が単独に出没するものがあるが、後者では基本的に表在性の蕁麻疹は出現しない。本ガイドラインにおける血管性浮腫の分類では、特発性の血管性浮腫と刺激誘発型の血管性浮腫が前者に、ブラジキニン起因性の血管性浮腫と遺伝性血管性浮腫(HAE)が後者に該当する(表3)。

診断に際しては丹毒、蜂窩織炎、虫刺症、episodic angioedema with eosinophiliaなどを鑑別する。

(1) 特発性の血管性浮腫

急性蕁麻疹、慢性蕁麻疹と同様、明らかな直接的誘

表3 血管性浮腫の病型と病態

血管性浮腫の病型	病態	蕁麻疹の合併
1. 特発性の血管性浮腫	マスト細胞/ヒスタミンに起因	あり得る
2. 刺激誘発型の血管性浮腫	・特発性 ・アレルギー性 ・NSAIDs 不耐症 ・物理的刺激（物理性蕁麻疹に伴う） ・発汗刺激	あり得る
3. ブラジキニン起因性の血管性浮腫	ACE-I 内服によるブラジキニンの代謝阻害、骨髄増殖性疾患による C1-INH の消耗、抗 C1-INH 自己抗体など	なし
4. 遺伝性血管性浮腫	・ C1-INH 遺伝子の変異/欠損 ・その他の遺伝子異常	なし

・ ACE-I : angiotensin converting enzyme inhibitor
・ C1-INH : C1 esterase inhibitor

因なく自発的に症状が出発する。しかし、通常の特発性の蕁麻疹と異なり、症状は毎日ではなく、数日以上の間隔をあけて出現することが多い。

(2) 刺激誘発型の血管性浮腫

通常の蕁麻疹と同様、外来抗原および NSAIDs を始めとする種々の薬剤、物理的刺激などを誘因として症状が出現する。基本的に原因物質への曝露後数時間以内に症状が出現するが、NSAIDs の貼付によるものや抗原の吸収に時間を要するものなどでは数時間以上遅れて症状が出現することもある。皮膚の振動により誘発されるものは特に振動蕁麻疹または振動血管性浮腫と呼ぶ。孤発性のものと遺伝性のものがあり、後者の1家系では adhesion G protein-coupled receptor E2 (ADGRE2) 遺伝子 (ADGRE2/EMR2) の変異が同定されている³²⁾³³⁾。

(3) ブラジキニン起因性の血管性浮腫

血管内皮細胞にはブラジキニン B2 受容体が発現し、血中に高濃度のブラジキニンが生じると浮腫が出現する。血漿浸透圧の低下やリンパ管閉塞などによる浮腫と異なり、皮膚または粘膜の一部に浮腫を生じる。通常、これら是指圧痕を残さない。ブラジキニンは高分子キニノーゲンがカリクレインにより分解されて生じ、生理的には補体第1成分 (C1) エステラーゼ阻害因子 (C1-esterase inhibitor ; C1-INH) により制御されている。また生じたブラジキニンはキニナーゼ (アンジオテンシン変換酵素) により分解される。そのため C1-INH 活性が先天的または後天的に低下すると血管性浮腫を生じやすい状態となる。しばしば外傷、歯科治療、手術侵襲、感染、月経、疲労などが引き金となるが、明らかな誘因なく自発的に血管性浮腫が出現することも多い³⁴⁾。C1-INH 活性低下の原因には、

C1-INH 遺伝子 (*SERPING1*) の異常による C1-INH 蛋白の量的欠損 (低下) (遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema ; HAE) I 型)、機能的欠損 (低下) (HAE II 型)、骨髄増殖性疾患などによる過剰な消耗、抗 C1-INH 自己抗体 (自己免疫性血管性浮腫) などがある³⁵⁾。また、アンジオテンシン変換酵素阻害薬はキニナーゼの活性を阻害し、同様に血管性浮腫の原因ないし背景、増悪因子となる³⁶⁾。なお、HAE は診断、検査、治療の点で他の血管性浮腫と異なる面が多く、また C1-INH の異常を伴わない HAE (C1-INH 正常 HAE または III 型) もあり、独立した病型ないし疾患として扱われることが多い。よって、本ガイドラインでも蕁麻疹とは別の疾患として扱った。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬内服による場合は、内服を始めて数日～数週間して症状が出現することが多く、口腔、咽頭の浮腫を生じることが多い³⁶⁾³⁷⁾。また、内服を継続している間は症状が反復する。

(4) 遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema ; HAE)

C1-INH 遺伝子の欠損、変異またはその他の遺伝的背景のために生じる。C1-INH の量的低下によるものを I 型、機能的低下によるものを II 型と呼ぶ。大部分は I 型または II 型に分類されるが、一部その他の遺伝子の異常によるものもある (C1-INH 正常 HAE または HAE III 型)。III 型の一部の患者で血液凝固第 12 因子遺伝子、アンジオポエチン (angiopoietin)-1 遺伝子 (*ANGPT1*) およびプラスミノゲン (plasminogen) 遺伝子の異常が報告されている³⁵⁾。症状は皮膚に出現することが最も多いが、発作の程度は様々で、顔面以外に四肢、躯幹、陰部などにも出現し、腹痛、下痢、嘔吐、気道閉塞などを伴うこともある。

5.4 その他の蕁麻疹および蕁麻疹類似疾患

(1) 蕁麻疹様血管炎

皮疹の性状と臨床経過は慢性蕁麻疹に似るが、個々の皮疹が24時間以上持続し、皮疹消退後に色素沈着を残す。病理組織学的に好中球の核破砕像、血管内皮細胞の膨化、フィブリンの析出といった血管炎の像が見られ、全身性エリテマトーデス (SLE) に合併ないし移行する例がある³⁸⁾³⁹⁾。多形滲出性紅斑を鑑別する。

(2) 色素性蕁麻疹

皮膚局所にマスト細胞の過剰な集簇と色素沈着を認める疾患で、多くは多発性に出現するが単発性のこともある。皮疹部を擦過するとその部位に一致して膨疹を生じる。これはダリエ徴候と呼ばれ、色素性蕁麻疹のための診断的価値がある。膨疹は、このほか入浴などによる急激な温度変化によっても生じることがあり、乳幼児では水疱を形成することもある⁴⁰⁾。痒疹、虫刺症、疥癬、伝染性膿痂疹、色素失調症、その他の皮膚腫瘍などを鑑別する。

(3) Schnitzler 症候群およびクリオピリン関連周期熱症候群

自己炎症性症候群は、周期性の発熱を主症状とし、関節炎、発疹、眼症状、腹部症状などを伴い、明らかな感染や自己免疫・アレルギー機序の関与が否定できる疾患を指すが、その中で特に Schnitzler 症候群およびクリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome ; CAPS) は慢性蕁麻疹に似た多形の皮疹を伴い、他の蕁麻疹との鑑別が必要である²²⁾。

Schnitzler 症候群では、間欠熱、関節痛 (関節炎)、骨痛などを生じ、皮疹は慢性蕁麻疹と同様か、蕁麻疹様血管炎の像を呈する。膨疹は痒みを伴う場合と伴わない場合がある。血清中にモノクローナルな IgM または稀に IgG の増加を伴う³⁹⁾⁴¹⁾。

CAPS は、クリオピリン蛋白の遺伝子 (NLRP3) の異常に起因し、インフラマソームが恒常的に活性化された状態が続き、IL-1 β の産生が亢進する。蕁麻疹に似た多形の皮疹が出没するが、それらは痒みを伴わない。CAPS はさらにその表現型により、寒冷刺激により誘発される蕁麻疹を主たる症状とする家族性寒冷誘発自己炎症性症候群、(familial cold-induced autoinflammatory syndrome ; FCAS)、寒冷と無関係に出現し長く続く蕁麻疹、進行性の感音性難聴とアミロイドーシスによる腎不全を主徴とする Muckle-Wells 症

候群、新生児期に発症し、全身に出現する紅斑、無菌性髄膜炎などの神経症状と膝関節の成長軟骨異常増殖を特徴とする関節炎を主徴とする chronic infantile neurological cutaneous articular (CINCA) 症候群に分けられる⁴²⁾。最も軽症型である FCAS の皮疹は全身が低温に晒されることで現れる (皮膚局所の冷却では現れない) が、重症型では絶えず皮疹が出現する。なお、FCAS には NLRP3 遺伝子の異常によるもののほか、NLRP12 遺伝子、NLRC4 遺伝子、PLCG2 (ホスホリパーゼ C γ 2) 遺伝子の異常によるものがあり⁴³⁾、NLRC4 異常症は CAPS とは別の指定難病に分類されている。

6. 検査

蕁麻疹における検査の主たる目的は病型の確定と原因の探索にあるが、その意義および必要性は病型、症例により異なる (表4)。そのため、蕁麻疹ではまず臨床的に病型を絞り込むことが大切であり、すべての蕁麻疹症例に対して一律に I 型アレルギー (CQ1: 推奨度 1, エビデンスレベル B) や一般的な生化学検査等を行うべきでない (CQ2, 3: 推奨度 1, エビデンスレベル C)。

6.1 病型確定のための検査

蕁麻疹の病型は、多くの場合個々の皮疹の性状と経過により診断できる。特発性の蕁麻疹および特発性の血管性浮腫は、臨床的な経過と皮疹の性状、他の疾患ならびに蕁麻疹の病型を除外することで診断する。そのため、特に特発性の蕁麻疹の診断には特別な検査を要しない。臨床的にアレルギー性の蕁麻疹が疑われる場合は、病歴にもとづき、被疑抗原に対する血清特異的 IgE の検出、皮膚テスト (プリックテスト、スクラッチテスト、皮内テスト)、末梢血の好塩基球活性化試験 (ヒスタミン遊離試験) などが診断確定と原因物質の特定のために有用である。なお、食物、薬剤により症状が誘発される場合は、被疑品目そのものではなく、食品中の寄生虫や添加物、また、非アレルギー性の機序に起因する可能性も考慮することが大切である。食物抗原による蕁麻疹が疑われる場合は、「厚生労働科学研究班による食物アレルギー診療の手引き」⁴⁴⁾ および「特殊型食物アレルギーの診療の手引き 2015」⁴⁵⁾ を参照する。物理性蕁麻疹、接触蕁麻疹では、原因ないし誘因として疑われる負荷または物質との接触により皮疹を誘発することで診断を確定できる⁴⁶⁾。コリン

表 4 蕁麻疹の病型と検査

病型	検査の目的と内容
I. 特発性の蕁麻疹	
急性蕁麻疹・慢性蕁麻疹	<p>増悪・背景因子の検索</p> <p>病歴、身体所見などから関連性が疑われる場合に適宜検査を行う。蕁麻疹以外に明らかな所見がなく、蕁麻疹の症状にも特別な特徴がない症例においては、むやみにあてのまない検査を行うことは慎む。</p> <p>慢性蕁麻疹の一部では、自己血清皮内反応によるスクリーニングと健康人末梢血好塩基球を利用したヒスタミン遊離試験により自己免疫機序が証明されるものがある。</p> <p>アナフィラキシー症状を伴う場合はアレルギー性蕁麻疹（食物依存性運動誘発アナフィラキシーを含む）、非アレルギー性蕁麻疹、アスピリン蕁麻疹、コリン性蕁麻疹などの、熱発、関節痛などの皮膚外症状を伴う場合は感染症、膠原病等の背景因子の関与や蕁麻疹関連疾患の鑑別を検討する。</p>
II. 刺激誘発型の蕁麻疹	
アレルギー性の蕁麻疹	原因アレルゲン検索
食物依存性運動誘発アナフィラキシー	ブリックテスト、血清 IgE 結合試験などによる特異的 IgE の存在の証明。ただし、これらの検査で過敏性が示された抗原が蕁麻疹の原因であるとは限らないので、ていねいな問診、負荷試験の結果などを総合的に判断する。
非アレルギー性の蕁麻疹	一般的に有用な検査はない。必要に応じて負荷試験。
アスピリン蕁麻疹	原因薬剤の同定 被疑薬剤によるブリックテスト（I型アレルギーの除外）、必要に応じて少量の被疑薬剤による負荷（誘発）試験。
物理性蕁麻疹	病型確定のための検査 診断を厳密に確定する必要がある場合には、経過から疑われる物理的刺激による誘発試験を行う。
コリン性蕁麻疹	運動・入浴等による誘発試験、温熱発汗試験。必要に応じて汗アレルギー関連の検査。
接触蕁麻疹	アレルギー性ではブリックテスト、特異的 IgE の存在の証明と負荷（誘発）試験。非アレルギー性では必要に応じて負荷（誘発）試験。
III. 血管性浮腫	
すべての血管性浮腫	<p>病型の確定、原因・増悪・背景因子の検索</p> <p>通常（特発性、刺激誘発性）の蕁麻疹に準じ、病歴から考えられる病型に応じて検索する。表在性の蕁麻疹の合併がなく、C1-INH 不全が疑われる場合は、補体 C3、C4、CH50、C1-INH 活性などを測定する。</p>
IV. 蕁麻疹関連疾患	
蕁麻疹様血管炎	<p>診断の確定</p> <p>血液検査（CRP 上昇、補体低下、末梢血白血球数増加など）と皮疹部の生検による血管炎の確認</p>
色素性蕁麻疹	<p>診断の確定</p> <p>皮疹部の擦過（ダリエ徴候）</p> <p>皮疹部の生検によるマスト細胞の過剰な集簇の確認</p>
Schnitzler 症候群およびクリオピリン関連周期熱症候群	<p>診断の確定</p> <p>血液検査（CRP 上昇、単クローン性 IgG・IgM 増多、末梢血白血球数増加など）、皮疹部の生検、骨異常の確認、遺伝子検査など</p>

性蕁麻疹では、アセチルコリン皮内テストで過敏性を確認できることがある。しかし、その他の症状誘発型の蕁麻疹では、過去に症状が出現した時と同様の負荷を加えて症状を再現する以外に誘因を確定する適当な方法がない^{46)~48)}。

血管性浮腫では、C4 および C1-INH 活性の低下により C1-INH 不全によるものを診断できる（【診断】の項参照）。海外の報告では、HAE では C1q が正常で、後天性に C1-INH が消耗されたことによる血管性浮腫では低下するとされているが⁴⁹⁾、我が国の HAE 患者ではしばしば低下していることが報告されている⁵⁰⁾。蕁麻疹様血管炎、色素性蕁麻疹は、臨床症状に加えて組織学的に診断を確定する。Schnitzler 症候群は皮疹以外

の熱発、関節痛といった臨床症状、および血清中にモノクローナルな IgM または IgG、CRP、白血球数の増加などを確認することにより診断する³⁹⁾⁴⁸⁾。CAPS では、蕁麻疹様の皮疹と周期的発熱、関節痛、倦怠感などの臨床症状とその家族性、CRP、serum amyloid A (SAA) の上昇などに基づいて診断する。クリオピリン遺伝子 (NLRP3) の異常を同定できれば診断が確定する²²⁾⁴²⁾。

6.2 原因検索のための検査

特発性の蕁麻疹では、表 1 に挙げる種々の因子が関与することが知られており、病歴および理学所見などからいずれかの因子の関与が疑われる場合は適宜その

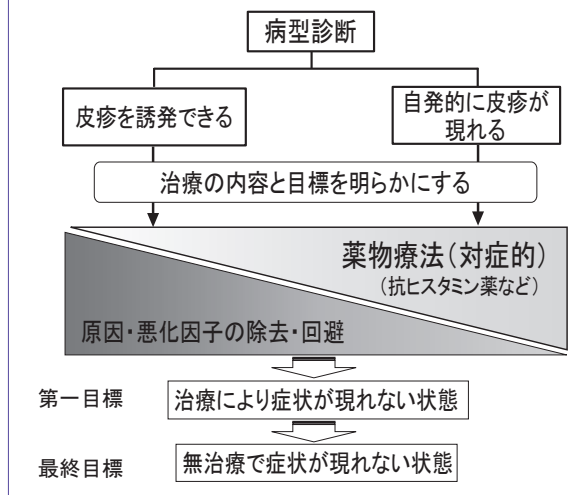
因子に関する検査を行い、可能性を確認ないし除外することが必要である。慢性蕁麻疹におけるヒスタミン遊離活性を有する自己抗体は、自己血清に対する皮内反応によりスクリーニングし、健常人末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離試験または好塩基球活性化試験により検出することができる⁵¹⁾⁵²⁾。しかし、いずれの因子も、それだけで各症例の原因のすべてを説明することはできない。そのため、丁寧な問診と身体所見を見落とさないよう注意し、いかにして治療の目標に到達するかを考えることが大切である。蕁麻疹というだけで、安易にスクリーニング的な検査を行うことは慎まねばならない。

7. 評価

蕁麻疹の治療では、遺伝的な病型を除き、最終的には無治療で症状が現れない状態（治癒）を目指す（図1）。しかし、その症状は、直接生命に関わるものから社会生活上の支障をきたさないものまで様々であり、治療内容は症例毎にその制御の必要度を考慮して決定する必要がある。また、治癒に至るまでの時間には個人差が大きく、長期に及ぶ薬物治療を必要とすることは多い。また、I型アレルギー等の特異的刺激過敏性は解消できないこともある。そのため、蕁麻疹の診療では個々の患者の病型、重症度、社会的背景および病勢の推移を評価し、治療の効果と負担のバランスを測ることが大切である⁵³⁾。近年、海外では特発性の蕁麻疹、血管性浮腫については、その活動性とQOLを評価するための患者申告型の質問セット（Urticaria Activity Score 7；UAS7, Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire；CU-Qo2L, Angioedema Activity Score；AAS, Angioedema Quality of Life Questionnaire；AE-QoL）が開発され、国際ガイドラインではその使用が推奨されている⁴⁾⁵⁴⁾。UASは、1日の膨疹、痒疹に各々0～3点（3点が最も重度）のスコアをつけた合計値として表される。直近7日間のUASを合計したものがUAS7で、慢性蕁麻疹の活動性の指標として用いられる。CU-Qo2Lは、慢性蕁麻疹に関連する23のQOL障害に関する質問で構成され、調査時までの直近2週間のQOL障害を評価するツールとして用いられる。AASは、血管性浮腫の活動性を評価するツールで、一日毎に腫脹（血管性浮腫）の有無を問い、腫脹があった場合にはさらに詳しくその程度や持続時間、総合的な重症度を問う。AE-QoLは、調査時までの直近4週間の血管性浮腫によるQOL障害の程度を

図1 蕁麻疹の病型と治療目標。

蕁麻疹はまず臨床的にその種類を診断し、個々の症例の特徴を踏まえて治療内容を立案することが大切である。特定の刺激に反応して皮疹が現れる場合（刺激誘発性の蕁麻疹と一部の血管性浮腫）では膨疹を誘発する直接的刺激を回避することがより大切であり、自発的に皮疹が現れる（特発性の蕁麻疹及び多くの血管性浮腫）では抗ヒスタミン薬を基本とする薬物療法が中心である。



評価するツールで、17の質問項目よりなる。また、蕁麻疹の病型によらず、蕁麻疹・血管性浮腫の状態を包括的かつ後方視的に評価するための手段として蕁麻疹コントロールテスト（Urticaria Control Test；UCT）が開発され、臨床試験における評価や日々の治療内容を立案、決定するための手段として使用することが推奨されている⁴⁾。

8. 治療

蕁麻疹の治療の基本は、原因・悪化因子の除去・回避とヒスタミンH₁受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬）を中心とした薬物療法である。ただしその力点のおき方は病型および個々の症例により異なる。一般に皮疹を誘発可能な蕁麻疹では皮疹の誘発因子の同定とそれらの因子を回避することが治療の中心であるのに対し、特発性の蕁麻疹では、薬物療法を継続しつつ病勢の鎮静化を図ることが大切である（図1）。前者では、抗ヒスタミン薬の効果は不十分なことが多く、I型アレルギーの遅発相および遅延性圧蕁麻疹を除き、ステロイドの効果は期待できない。なお、コリン性蕁麻疹や日光蕁麻疹の中には、認容範囲内で積極的に症状誘発負荷をかけることで過敏性の改善がもたらされることもある。一方後者では、明らかな原因を特定することが

表5 抗ヒスタミン薬に抵抗する蕁麻疹の重症度と治療薬追加のめやす

重症度レベル	症状	抗ヒスタミン薬以外の治療を追加する必要性	その後の治療目標
5	社会生活ができない	高い	レベル4以下までの症状の制御
4	支障はあるが何とか生活できる	QOL, 治療の副作用とその可能性, 費用, 患者の好みなどに基づく ない～低い	治療薬による症状の消失または 気にならない程度までの 軽快 治療薬の 漸減～中止
3	不快ではあるが我慢できる		
2	症状はあるが気にならない		
1	無症状		

できないにもかかわらず、抗ヒスタミン薬の内服により症状出現が抑制され、また、内服を続けることで皮膚の出現を完全に予防できることも多い。血管性浮腫の治療は、特発性および刺激誘発型のものとは各々対応する蕁麻疹の病型の治療に準ずる。ブラジキニン起因性の血管性浮腫では、原因となる薬剤または疾患がある場合はそれらの中止または治療を優先する。HAEの治療については別途HAEの診療ガイドラインに従って対応する^{55)~57)}。また、治療の目的が、診察時に現れている激しい症状の速やかな緩和か、毎日の様に繰り返し現れる症状の予防か、あるいは時折現れる症状に対する対症的症状緩和かを踏まえて治療の内容を立案することも大切である。診察時に強い症状があり、特にアナフィラキシーショック、血管性浮腫による気道閉塞を生じた場合は速やかにそれらを改善させるための気道確保、昇圧、補液等の処置が必要である。なお、蕁麻疹、血管性浮腫における当面の治療の目標は、治療により症状出現がない、または生活に支障のない程度まで制御されている状態にあり、多くの場合、これらの段階を経て最終的には薬剤を使用することなく症状が出現しない状態に至ることを期待し得る。また、その過程で行われる薬物療法においては、効果と副作用のバランスを考慮することが大切である。

8.1 薬物療法

薬物療法は、すべての蕁麻疹に対して考慮されるべき治療内容であり、特に抗ヒスタミン薬は蕁麻疹の基本的治療薬である。ただし、ブラジキニン起因性の血管性浮腫とHAEはその対象から除き、また抗ヒスタミン薬の役割と効果の大きさは病型毎に異なるので、治療はその点を踏まえて実施することが大切である。経口投与では、効果と副作用の両面で中枢組織移行性が少なく、鎮静性の低い第2世代の抗ヒスタミン薬(非鎮静性抗ヒスタミン薬)⁵⁸⁾が第一選択薬として推奨される。(推奨度1~2, エビデンスレベルA~C)なお、

抗ヒスタミン薬の効果には個人差があり、一種類の抗ヒスタミン薬で十分な効果が得られない場合でも、他に1~2種類の抗ヒスタミン薬に変更、追加、または通常量である程度効果の得られた抗ヒスタミン薬を増量することで効果を期待し得る。抗ヒスタミン薬の使い方を工夫してもなお十分な効果が得られない場合、さらに他の治療薬を追加すべきか否かは、症状の程度、追加する治療薬の効果の大きさ、ならびに副作用、経済的負担などのバランスを踏まえて判断する(表5)。また、薬物治療への反応性については、病型毎の特徴もあるので、それらを踏まえて程度方針を立てることが大切である。上述のUCTでは、16満点中12点以上を良好な制御の目安とすることが推奨されている⁵⁹⁾。

(1) 局所療法

一般に、ステロイド外用薬は蕁麻疹の症状を抑制するための治療法として推奨されない(CQ4:推奨度2, エビデンスレベルB~C)。一方、既に出現した膨疹に対しては、局所の冷却、石炭酸亜鉛華リニメント、抗ヒスタミン薬含有軟膏、クロタミトン軟膏の外用などが痒みの軽減に役立つことがある(CQ5:推奨度2, エビデンスレベルC)。なお、寒冷蕁麻疹では局所の冷却は新たな皮疹を誘発する。その場合はむしろ局所、または全身を暖めることで症状が改善することもある。

(2) 妊婦・授乳婦に対する薬物治療

抗ヒスタミン薬を含めて妊婦に対する薬物治療の十分な安全性は確立していない。しかし、現在までに我が国で承認されている抗ヒスタミン薬はいずれも催奇形性の報告はない。よって、薬物治療の必要性が有害事象によるデメリットの可能性を上回る場合は、第2世代の非鎮静性抗ヒスタミン薬を使用する。その中では、ロラタジンとセチリジン塩酸塩は妊婦の使用経験の蓄積と弱いエビデンスがある。さらに、理論的にはそれらの体内活性化物であるデスロラタジン、レボセチリジンも同様に安全と考えられるが、現時点でエビデンスはない⁴⁾(CQ7:推奨度2, エビデンスレベルB)。

表 6 病型別の治療のエビデンス

大分類	病型	A	抗ヒ薬		抗LT薬# H2拮抗薬# 漢方薬	トラネキサム酸	DDS#,ノイロトロピン®,グリチルリチン	ステロイド† (連用)	CsA#	オマリズマブ‡	試行的治療#	寛容誘導#
			連用	頓用								
			1	2								
特発性の蕁麻疹	急性蕁麻疹	A	1C	—	—~2B	—	—	2C	—	2C	—	—
	慢性蕁麻疹	B	1A	—~2B*	2B/C	2C	2B/C	—2C/2C**	2B	1A	2C	—
刺激誘発型の蕁麻疹	アレルギー性の蕁麻疹	C	—	—~2C	—	—	—	—	—	—~2C	—	—~2B
	食物依存性運動誘発アナフィラキシー	D	—	—~2C	—~2C	—	—	—	—	—	—	2C
	非アレルギー性の蕁麻疹 ・NSAIDs以外の特定物質による蕁麻疹(造影剤, その他の薬剤など)	E	—	—~2C	—	—	—	—	—	—	—	2C
	・アスピリン蕁麻疹	F	2C	—~2C	—~2C	—	—	—	—	—~2C	—	2C
	物理性蕁麻疹(機械性蕁麻疹, 寒冷蕁麻疹, 水蕁麻疹)	G	機械1B, 寒冷1B, 水2C	—~2C	機械—~2B/C 寒冷—~2C 水—	—	—	機械—, 寒冷2C, 水—	機械2C, 寒冷2C, 水—	機械2A, 寒冷2A, 水2C	—	機械—, 寒冷2C, 水—
	物理性蕁麻疹(日光蕁麻疹, 温熱蕁麻疹)	H	日光1B, 温熱2C	—~2C	—~2C	—	—	—	—~2C	2C	2C	2C
	接触蕁麻疹	I	—	—~2C	—	—	—	—	—	—	—	—
	物理性蕁麻疹(遅延性圧蕁麻疹)	J	1B	—~2C	—~2B	—	—	2C	—	2C	2C	—
	コリン性蕁麻疹	K	1B	—~2C	—~2C	—	—	—	—	2C	—	2C
	特発性の血管性浮腫	L	2B	—~2C	—~2C	2C	—	2C	2C	2B	2C	—
血管性浮腫	刺激誘発型の血管性浮腫	M	—~2C	—~2C	—~2C	—	—	—	—	—~2C	—	—~2C
	ブラジキニン起因性の血管性浮腫(ACEI, 骨髄増殖性疾患など)	N	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

個々の治療のエビデンスと推奨度の高さは、治療の優先度を示すものではない

—: 症例報告を含め、これまでに効果を支持または否定する報告がなく、現時点では当該治療の妥当性に言及できない。

—~2: 病型全体に当てはまるエビデンスはないが、病型、重症度等によっては推奨できる場合がある。

*: CQ23を参照のこと。 **: CQ20を参照のこと。 #: 蕁麻疹に対する保険適用は未承認。 †: 慢性例に対する適用は未承認。 ‡: 適応は慢性蕁麻疹(既存治療に効果不十分な患者)に限る。

近年、抗ヒスタミン薬により制御困難であった慢性蕁麻疹に対し、オマリズマブを使用したケースシリーズが報告されている^{60)~62)}。なお、授乳婦については、抗ヒスタミン薬はいずれも母乳へ移行し得るため⁶³⁾⁶⁴⁾、妊婦と同様の薬剤が推奨される(CQ8: 推奨度2, エビデンスレベルC)。授乳婦の内服薬使用については、国立成育医療センター妊娠と薬情報センターのホームページ(<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>)を参照する。

8.2 原因・悪化因子への対処

蕁麻疹の症状は、特定の原因よりもむしろ多数の因子の積み重ねがある種の閾値を超えることにより出現すると考えられ、表1に挙げた因子を取り除くことが重要である。ただし、これらの因子の関与がいずれも

明らかでない場合や、関与していてもその程度、および対処の容易さは症例により様々である。そのため、実際の治療に際しては、これらの因子の関与の可能性を考慮しつつ、可能な範囲の対処を行う姿勢も大切である。

8.3 その他の治療法

刺激反応性の蕁麻疹においては、膨疹を誘発する刺激を意図的に負荷し続けることで個体の過敏性を軽減、あるいは解消できることがある。特にある種の食物、発汗、日光、温熱等の回避しがたい刺激が誘因のものは、認容できる程度の刺激を繰り返し負荷することにより過敏性そのものが軽減することもある(寛容誘導, hardening)。ただし、これらの治療法の多くは未だ試験段階にあり、寛容が誘導できても長く続かな

図2 特発性の蕁麻疹に対する薬物治療手順

治療内容は、蕁麻疹の症状と効果に応じてステップアップし、症状軽減が見られれば原則として患者負担の高いものから順次減量、中止する。

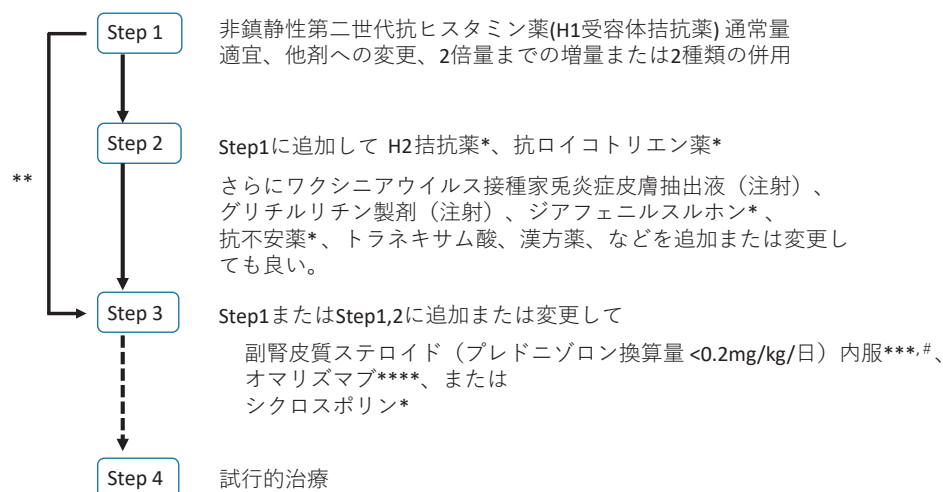
*：蕁麻疹に対する健康保険適用は未承認

**：速やかに症状の軽減を図ることが必要な場合

***：1ヶ月以上減量または中止の目途が立たない場合は他の治療への変更を検討する

****：皮膚科専門医またはアレルギー専門医が、当該施設で、あるいは近隣医療機関と連携して、喘息、アナフィラキシー等の有害事象に対応できる体制のもとで使用

#：慢性例に対する保険適用は未承認



い、条件を誤るとアナフィラキシーを誘導する等の問題があり、実施に際しては蕁麻疹治療の十分な経験を持った医師の指導のもとに行われることが必要である（CQ27, 31）。

8.4 病型別の治療指針

蕁麻疹に対する薬物治療の効果は、病型により、また個々の症例における治療の目標によっても異なる。そのため、治療ではまず適切な病型診断と治療目標を明らかにすることが大切である。各病型に対する治療法の推奨度とエビデンスレベルを表6に示す。

(1) 急性蕁麻疹

初回の症状出現時ないし出現後の診察では、直接的誘因の有無を確認し、誘発可能な蕁麻疹を鑑別する。診察時の症状がない、または軽度であって、かつ薬剤や食物などの何らかの直接的誘因の関与が疑われる場合は必ずしも薬物治療の必要はなく、そのまま経過を観察する。診察時に強い症状が出現しているか、既に消退していてもその程度が大きい場合は2,3日間予防的に抗ヒスタミン薬を内服する。診察時まで2,3日以上症状の出没を繰り返している場合は予防的に抗ヒスタミン薬を内服し、数日以上完全に皮疹出現を抑制

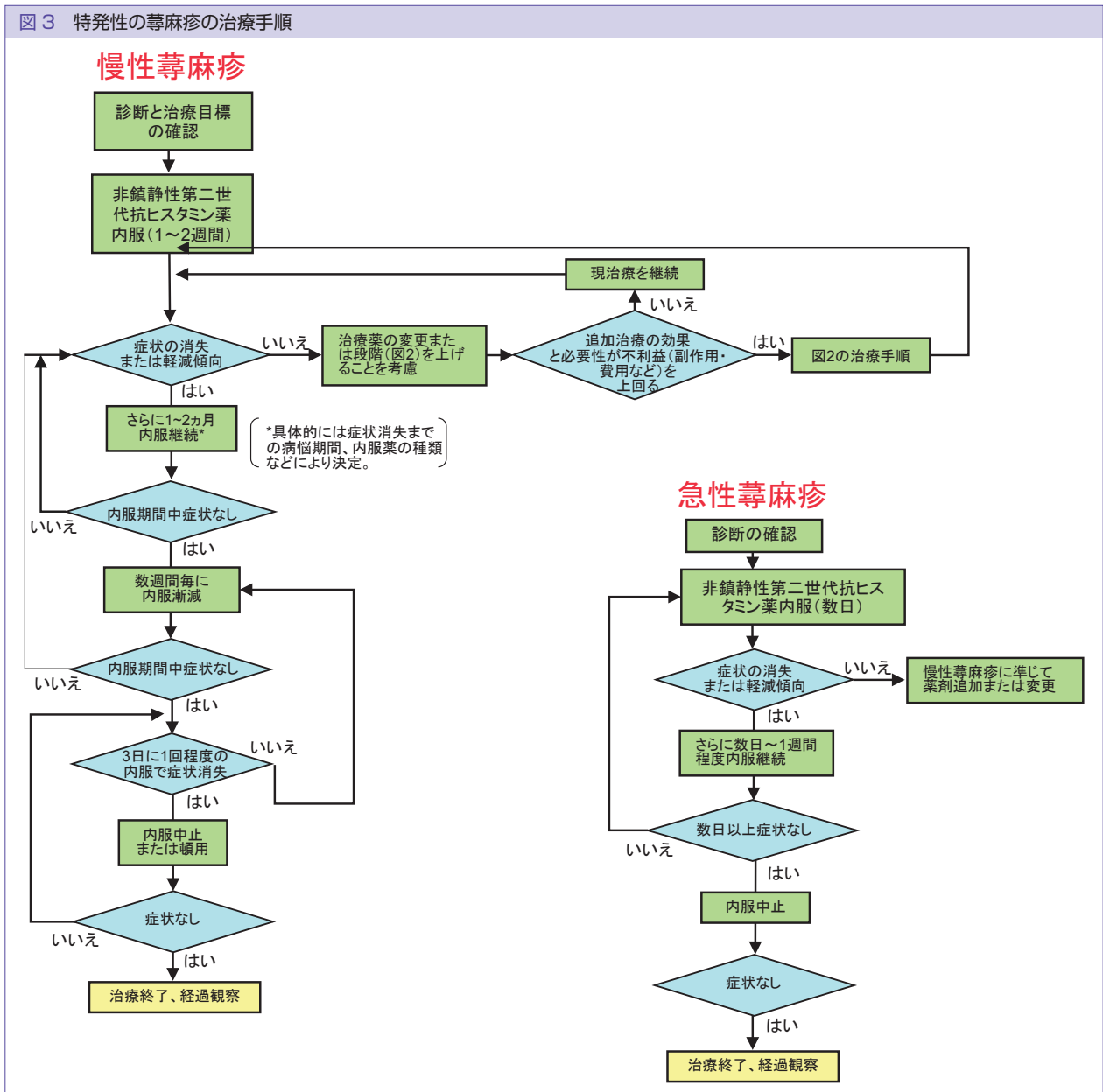
した後中止する。通常の抗ヒスタミン薬内服により十分な症状抑制ができなかった場合は慢性蕁麻疹に準じて治療する（図2）。なおステロイドは、急性蕁麻疹に対して抗ヒスタミン薬と併用することで症状を抑制し、病悩期間が短縮したという小規模な臨床研究⁶⁵⁾があるが、抗ヒスタミン薬単独の治療と差が無かったという報告⁶⁶⁾もあり、長期的予後に関する有用性も確立していない。そのため、ステロイドの使用は症状が重篤で抗ヒスタミン薬および補助的治療薬だけで制御することが困難な場合に限り、かつできる限り短期間にとどめる（CQ9：推奨度2，エビデンスレベルC）。

(2) 慢性蕁麻疹

1) 症状の制御

慢性蕁麻疹の治療における最初の目標は、抗ヒスタミン薬の内服を継続することにより皮疹の出現を完全に抑制することである。上述のごとく抗ヒスタミン薬の効果には個人差があり、また治療効果が現れるのに3~4日を要することもある。さらに、内服を続けていると週単位で症状が軽減することもあるので、1つの抗ヒスタミン薬の効果は1~2週間継続して内服した後に判断することを基本とする。ただし、症状が激しく、数日以上症状の軽減まで待てない場合は、図2に

図3 特発性の蕁麻疹の治療手順



従い適宜次のステップの治療を行う。通常用量で効果が不十分であっても、内服量を増加、または他の非鎮静性抗ヒスタミン薬を併用することで高い効果が得られることもある(CQ11:推奨度2,エビデンスレベルB)。なお、国際ガイドラインでは他剤の追加よりも単剤の増量が推奨されている⁴⁾。内服時間が近づいてくると症状が出てくる場合や、日中眠気が感じられる場合は、内服時間を変更することで解決できることもある。これらの対処で十分な制御が得られない場合は、図2に従い、ヒスタミンH₂拮抗薬(H2拮抗薬)(CQ12:推奨度2,エビデンスレベルB)または/および抗ロイコトリエン薬(CQ13:推奨度2,エビデンスレベルB)

を併用し、適宜その他の補助的治療薬(CQ14~19:推奨度2,エビデンスレベルB~C)を併用しても良い。これらの治療薬は、抗ヒスタミン薬ほど有効率は高くないものの、一部の症例では高い効果を期待し得る。症状が重篤な場合、または抗ヒスタミン薬に補助的治療薬を併用しても強い症状が続く場合は、プレドニゾン換算量<0.2 mg/kg/日のステロイド内服により症状を制御できることが多い。しかしながら、慢性蕁麻疹の長期的予後に対するステロイドの治療効果に関するエビデンスはなく、皮疹を抑制できるというだけで漫然とステロイド内服を続けるべきではない(CQ20:推奨度2,エビデンスレベルC)。よって、ス

テロイド併用により効果的に症状が抑制できた場合は徐々に減量して早期の離脱を図り、1カ月以上減量または中止の目処が立たない場合は他の治療への変更を検討する。そのため、ステロイドはその使い方に精通した医師が、その他の治療法の効果、蕁麻疹の症状の程度、およびステロイドの副作用の危険性を正しく評価した上で使用されることが大切である。小児には原則として長期的なステロイドの投与は行わない(CQ6：推奨度2，エビデンスレベルC)。

以上の治療法を行ってもなお症状が強い、あるいは副作用などの理由で他の方法により症状の制御が必要な場合は、オマリズマブ（推奨度1，エビデンスレベルA）またはシクロスポリン（CQ21：推奨度2，エビデンスレベルB）により症状を制御する。

ただし、これらの治療は蕁麻疹の症状を抑制する効果は確認されているものの、治癒までの期間短縮効果についてのエビデンスは乏しい。そのため、具体的な治療に際しては、当面の症状抑制、長期的予後に及ぼす効果、ならびに患者への包括的な負担を十分勘案して実施の必要性を判断することが必要である。また、感染、ストレス、疲労、さらには抗ヒスタミン薬を含む治療薬自体が蕁麻疹の原因ないし悪化因子となっていることもあるので、難治例ではいたずらに薬剤を追加せず、患者の生活様式や全身の状態を踏まえて各薬剤の必要性を吟味することが大切である。ここまでの対応を行ってもさらに生活に支障を来す程の症状が続く場合は、その他の試行的治療を考慮する(CQ22：推奨度2，エビデンスレベルC，構造化抄録*4-1~9，国際ガイドラインライン⁴⁾参照)。

2) 薬物治療期間

上述の薬物治療により十分な症状の制御ができた場合は、皮疹として現れない病勢も勘案しつつ経過を評価し、原則として患者にとって負担の大きい治療薬から減量する。オマリズマブについては、4週間の注射間隔を保って1回の投与量を減量する方法と、1回の投与量を300mgにしたまま投与間隔を開ける方法があり、現時点でその優劣についてのエビデンスはない。なお、オマリズマブは、休薬後の再投与による明らかな効果減弱や新たな副作用の出現は観察されておらず⁶⁷⁾、投与後に無症状となった場合は適宜休薬、減量または投与間隔を延ばしながら治療継続の必要性を検討する。

※構造化抄録については日皮会ホームページ掲載のものを参照

抗ヒスタミン薬、または抗ヒスタミン薬と補助的治療薬により症状の出現を完全に抑制し得た場合は、引き続き同じ薬剤の予防的な内服を継続(CQ23：推奨度1，エビデンスレベルB)し、さらに一定期間症状出現がないことを確認できれば1日あたりの内服量を減量する、または内服の間隔をあける。その後、3日に1度程度内服することで症状が出現しない状態まで改善したら、いったん内服を中止し、症状出現が週に2~3回程度で、かつ1回に出現する膨疹数が数個以内であれば適宜頓服に変更する。症状消失後の予防的内服期間は、症状消失までの病悩期間が4週間以内（急性蕁麻疹）であれば数日から1週間程度、1~2カ月であれば1カ月、それ以上の慢性蕁麻疹では2カ月を目安とする（推奨度C1，エビデンスレベルVI）（図3）。

(3) アレルギー性の蕁麻疹

I型アレルギーにより膨疹を生じる場合、原因物質（責任抗原）を同定し、その抗原への曝露を可能な限り回避することが最も大切である。もし、蕁麻疹の症状が中等度以上で、抗原を含む食品の誤食や昆虫毒の刺入などにより不可抗力的に症状が現れることが予想される場合は、症状出現に速やかに対処できるよう、経口抗ヒスタミン薬を常備させる。なお、食物アレルギーについては、オマリズマブが症状誘発閾値を改善したという弱いエビデンスがある（表6，C-8）が、現時点では休薬後の長期予後についての情報は乏しい。

出現する症状が、アナフィラキシーに進行する可能性が高い場合は携帯用アドレナリン自己注射キット（エピペン[®]）を携帯させる。また、重篤な症状を繰り返す場合、重篤ではないが出現頻度が高い場合、乳幼児の食物アレルギーでアトピー性皮膚炎を伴う場合などには、予防的に抗ヒスタミン薬の内服を継続する。なお、アナフィラキシーショックへの対処については、日本アレルギー学会監修 アナフィラキシーガイドライン⁶⁸⁾を参照する。

(4) 食物依存性運動誘発アナフィラキシー

基本的に、原因抗原を含む食物の摂取か、食後2，3時間以内の運動を中止することにより症状出現を回避する。症状の出現しやすさは、疲労やNSAIDsなどの増悪因子による影響を受け、症状を出現させる食物と運動の量は必ずしも一定しない。特にNSAIDsは、運動負荷に代わる誘発因子となることがあるので注意が必要である¹⁷⁾。症状が出現した場合は、その程度によりアナフィラキシーショック、または一般の食物アレルギーによる蕁麻疹に準じ、誤食などによる症状出現

に備えて抗ヒスタミン薬、ステロイド内服薬とともにエピペン[®]の携行を考慮する。

(5) 非アレルギー性の蕁麻疹

造影剤、その薬剤など、直接的な誘因が明らかになっている場合は、アレルギー性の蕁麻疹に準じ、誘因への曝露を回避しつつ、不可抗力的に症状が誘発された場合への対処を行う。ただしアレルギー性の蕁麻疹と異なり、原因と思われる因子の症状誘発性は必ずしも一定しないので、原因物質の同定と回避のしかたは、症例毎の事情を踏まえた柔軟な対応も必要である。現時点では、これらの過敏性を積極的に解消する方法はなく、また抗ヒスタミン薬を含む治療薬の有効性に関するエビデンスもない⁶⁹⁾。

(6) アスピリン蕁麻疹

アレルギー性の蕁麻疹、および他の非アレルギー性の蕁麻疹と同様、膨疹出現の直接的誘因であるNSAIDsを、外用薬を含めて同定、回避することが治療の基本である。さらに、必要に応じて抗ヒスタミン薬を中心とした薬物治療を行う（推奨度2、エビデンスレベルC）。消炎、鎮痛が必要な場合は、アセトアミノフェン、チアラミド塩酸塩などのCOX阻害作用のない薬剤か、COX2選択性が高い（COX1に対する阻害活性が小さい）薬剤が相対的に安全である（CQ24：推奨度1、エビデンスレベルA）。

(7) 物理性蕁麻疹

物理性蕁麻疹もまた、膨疹出現の直接的誘因を回避することが基本である。しかし、外来物質と異なり、徹底した誘因の回避は困難なことが多く、治療の中心は抗ヒスタミン薬の内服となることが多い⁷⁰⁾。また、病型によっては、膨疹を誘発する刺激を負荷し続けることで耐性を誘導できることもある。ただし、これらの治療法の効果にはいずれも限界があり、また、遅延性圧蕁麻疹を除いてステロイドを使用する意義は認められない。そのため治療に当たっては、各病型において膨疹を誘発する直接的刺激を回避するための指導を行うとともに、予め治療の有効性を含めた十分な説明を行うことも大切である。現在、オマリズマブの保健適用は特発性の慢性蕁麻疹に限られているが、近年、それ以外の病型に対する有効例の報告も増加しつつあり⁷¹⁾、機械性蕁麻疹と寒冷蕁麻疹については二重盲検ランダム化比較試験によるエビデンスがある⁷²⁾⁷³⁾。一方、水蕁麻疹、接触蕁麻疹については報告が無い、または無効例の報告がある⁷¹⁾。（病型別の治療法毎のエビデンスは表6参照）

(i) 機械性蕁麻疹

抗ヒスタミン薬にはある程度の効果を期待できる（推奨度1、エビデンスレベルB）が、その程度には個人差あり、慢性蕁麻疹の場合と同様、複数の薬剤を試してみる余地がある（CQ25：推奨度1、エビデンスレベルB）。H₂拮抗薬の併用については、有効とする報告と無効とする報告がある⁷⁴⁾⁷⁵⁾。耐性誘導については、長波紫外線が有効との報告がある⁷⁶⁾が、一般的に機械的刺激による耐性の誘導は期待できない。

(ii) 寒冷蕁麻疹

複数の抗ヒスタミン薬で有効性が確認されている（CQ26：推奨度1、エビデンスレベルB）。抗ロイコトリエン薬の併用は有効であったという報告（2例⁷⁷⁾）と無効であったという報告（6例⁷⁸⁾）があり（推奨度2、エビデンスレベルC）。H₂拮抗薬については1例の有効例の症例報告がある（推奨度2、エビデンスレベルC）。また、繰り返し、または単回寒冷負荷を加えることで耐性を獲得できるとの報告がある（CQ27：推奨度2、エビデンスレベルC）。

(iii) 日光蕁麻疹

複数の抗ヒスタミン薬で有効性を示す報告がある（CQ28：推奨度1、エビデンスレベルB）。また、閾値前後の日光に少しずつ曝露することで個体の反応性の低下を期待し得る（hardening）（推奨度2、エビデンスレベルC）。他にシクロスポリン内服、IVIg、血漿交換などの免疫学的治療の有効例の報告がある（CQ29：推奨度2、エビデンスレベルB）

(iv) 温熱蕁麻疹

抗ヒスタミン薬（推奨度2、エビデンスレベルC）、H₂拮抗薬（推奨度2、エビデンスレベルC）、繰り返し温熱による耐性誘導（推奨度2、エビデンスレベルC）について、各々有効性を示す報告がある^{79)~81)}。

(v) 水蕁麻疹

抗ヒスタミン薬は、症状を軽減する効果があったという報告もある⁸²⁾が、多くの報告では否定的である⁸³⁾（推奨度2、エビデンスレベルC）。その他の治療に関する情報は乏しい。

(vi) 遅延性圧蕁麻疹

抗ヒスタミン薬の効果に関して弱いエビデンスがある（推奨度1、エビデンスレベルB）が、その効果はしばしば限定的で、物理性蕁麻疹の中では唯一経口ステロイドの有効性が知られている²⁴⁾（推奨度2、エビデンスレベルC）。抗ヒスタミン薬に抗ロイコトリエンを併用することの有効性を示す報告があり⁸⁴⁾、他に、コ

ルヒチンの有効性を示す弱いエビデンスがある⁸⁵⁾。

(8) コリン性蕁麻疹

抗ヒスタミン薬の内服はある程度の効果を期待し得る (CQ30: 推奨度 1, エビデンスレベル B)。激しい膨疹を誘発させないよう発汗を避けることは必要であるが、症状が軽く、日常生活への支障がなければ放置しても良い。また、発汗低下を伴う症例では、むしろ積極的に入浴や運動を行い発汗を促すことで症状が軽減することもある (CQ31: 推奨度 2, エビデンスレベル C)。なお、コリン性蕁麻疹の症状出現に伴い、稀に血管性浮腫やアナフィラキシーに進展することもあるので注意が必要である²⁶⁾⁸⁶⁾。なお、AIGA (特発性後天性全身性無汗症) に伴うものでは、通常の蕁麻疹に対する治療が無効のことが多く、ステロイドパルス療法の有効性が認められている³¹⁾⁸⁷⁾。

(9) 接触蕁麻疹

アレルギー性蕁麻疹、非アレルギー性の蕁麻疹に準じ、原因物質への接触を回避する。また、それらの蕁麻疹と同様、必要に応じて抗ヒスタミン薬を内服する。

(10) 血管性浮腫

通常の表在性の蕁麻疹と異なり、皮疹は毎日新生することはないので、薬物治療の必要性和効果判定はそれぞれ皮疹の程度と数週間以上の経過を踏まえて判断する。薬物治療では、ヒスタミンまたはマスト細胞の脱顆粒に起因するものには抗ヒスタミン薬の内服が基本で (CQ32: 推奨度 1, エビデンスレベル B)、他にトラネキサム酸の有効性が報告されている (CQ33: 推奨度 2, エビデンスレベル B)。アナフィラキシー反応などによる急性症状にはステロイドおよびアドレナリンの全身投与の効果も期待し得る。しかし、ACE 阻害薬や HAE (遺伝性血管性浮腫) などのブラジキニン起因性のもものでは抗ヒスタミン薬、ステロイドおよびアドレナリンの効果は期待できず、急性発作には適宜気道確保や C1-INH 製剤の注射などの対応が必要である。中長期的にはトラネキサム酸 (内服)、ダナゾール (内服)、C1-INH 製剤 (短期予防注射、定期補充注射) などが行われる^{55)~57)}。これらの治療については診療ガイドラインが策定されているが、個々の症例の発作の頻度と程度による違いが大きく、長期的には専門の施設で定期的に管理されることが望ましい⁵⁶⁾⁵⁷⁾。

i) 特発性の血管性浮腫

急性蕁麻疹、慢性蕁麻疹と同様、抗ヒスタミン薬を基本とした薬剤の内服を継続し、個々の症状の程度と出現頻度により病勢を評価し、その沈静化に合わせて

内服薬を漸減する。

ii) 刺激誘発型の血管性浮腫

刺激誘発型の蕁麻疹同様、原因物質ないし症状を誘発する刺激を同定、回避する。薬物療法は対応する蕁麻疹の病型に準ずる。

iii) ブラジキニン起因性の血管性浮腫 (HAE を除く)

薬剤に起因するもの場合は原因薬剤の中止が最も大切である。アンジオテンシン変換酵素阻害薬の場合、内服を開始して数日~数週間以上経過して症状が現れることが多いので、以前から継続的に服用している薬剤にも注意する。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は、キニノーゲンに対する直接作用はないが、血管性浮腫のリスクファクターとなり得ることが知られており、血管性浮腫患者の高血圧治療には他の薬剤を使用することが望ましい。この他、糖尿病治療薬の DPP4 阻害薬もアンジオテンシン変換酵素阻害薬との併用により血管性浮腫のリスクを上昇させることが知られている⁸⁸⁾。骨髄増殖性疾患などの原因疾患がある場合はその治療を優先する。

(11) 蕁麻疹様血管炎

一般に抗ヒスタミン薬に加えてステロイドの内服が必要である。その他の治療薬の選びかたと治療目標の設定のしかたは慢性蕁麻疹に準ずる³⁸⁾。

(12) 色素性蕁麻疹

膨疹の程度が強ければ適宜抗ヒスタミン薬を内服させる⁴⁰⁾。乳幼児の場合、成長とともに自然消退することを期待し得るので、痒痒などの訴えがなければ経過を観察するのみで良い。成人の色素性蕁麻疹に対しては、紫外線照射が有効な例がある⁸⁹⁾。

(13) Schnitzler 症候群およびクリオピリン関連周期熱症候群

一般に抗ヒスタミン薬は無効である。Schnitzler 症候群ではステロイドで症状が緩和された例が多く報告されている⁹⁰⁾。コルヒチン、ヒドロキシクロロキン、アナキンラ (IL-1 受容体拮抗蛋白)⁹¹⁾、カナキヌマブ (抗 IL-1 β モノクローナル抗体) 等の有効性が報告されている⁹²⁾。CAPS (クリオピリン関連周期熱症候群) は国の指定難病に含まれ、IL-1 β の作用を阻害する薬剤としてアナキンラ⁹³⁾、リロナセプト (可溶性 IL-1 受容体結合蛋白)⁹⁴⁾、カナキヌマブ⁹⁵⁾ の有効性が報告されている。

内容が異なる。さらに、一人の蕁麻疹患者に複数の病型が混在することも多く、治療に際しては蕁麻疹全体の知識に基づく正確な病型診断、ならびに病勢を把握することが大切である。また、多くの患者にとって十分と言えるだけの病態の理解が進んでいないため、診察にあたる医師は、原因や予後について患者からの説明の要求に応えきれないことが多いが、蕁麻疹は多くが最終的には治癒に至り得るという点で希望を持ちやすい疾患でもある。そのため、最終的には治癒に至るとしても、そこまでの間、いかに患者への負担を少なく、また不安を除きながら治療を続け得るかは、治療にあたる医師に委ねられた課題である。本ガイドラインは、そのための標準的筋道を示すことを目指したが、すべての蕁麻疹に対する治療マニュアルではない。蕁麻疹患者を診療する多くの医師が、本ガイドラインに基づき、それぞれの最善を尽くされることを念願する。

12. ガイドライン作成の過程と利益相反

本委員会は、日本皮膚科学会ガイドライン委員会により委員長が推薦され、委員長が答申した委員を同ガイドライン委員会ならびに日本皮膚科学会理事会が承認、委嘱して構成された。本委員会は2016（平成28）年1月より2018（平成30）年6月まで計6回の面談による委員会とメール審議を開催し、本ガイドライン原稿を日本皮膚科学会ガイドライン委員会に提出した。提出された原稿は日本皮膚科学会代議員により査読され、その意見（パブリックコメント）をへて修正され、日本皮膚科学会ガイドライン委員会ならびに日本皮膚科学会理事会により承認された。ガイドライン作成の過程は日本皮膚科学会医学研究の利益相反（COI）に関する指針に従った。なお、2018（平成30）年6月には指針の改訂に従って各委員の利益相反状況を再提出し、委員、委員長、副委員長に該当項目がある場合は該当者を除く委員により推奨レベルの判定を行った。

文献

- 1) 秀 道広, 古江増隆, 池澤善郎ほか: 蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン, 日皮会誌, 2005; 115: 703-715.
- 2) 秀 道広, 古江増隆, 大路昌孝ほか: プライマリケア版蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン, 2007年1月. http://www.jaanet.org/pdf/guideline_skin04.pdf
- 3) 秀 道広, 森田栄伸, 古川福実ほか: 日本皮膚科学会ガイドライン 蕁麻疹診療ガイドライン, 日皮会誌, 2011; 121: 1339-1388.
- 4) Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al: The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update, *Allergy*, 2018; 73: 1393-1414.
- 5) 亀好良一, 秀 道広: 膨疹とその形成機序, 玉置邦彦, 飯塚 一, 清水 宏ほか: 最新皮膚科学大系, 3, 東京, 中山書店, 2002, 186-195.
- 6) 田中稔彦, 亀好良一, 秀 道広: 広島大学皮膚科外来での蕁麻疹の病型別患者数, *アレルギー*, 2006; 55: 134-139.
- 7) Champion RH: Urticaria: then and now, *Br J Dermatol*, 1988; 119: 427-436.
- 8) Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, Ferrannini A, Tursi A: Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema, *Br J Dermatol*, 2003; 148: 501-506.
- 9) 秀 道広: 慢性蕁麻疹 原因究明の手がかりは? *MB Derma*, 2005; 101: 31-37.
- 10) 田中稔彦, 平郡真記子, 秀 道広, 平郡隆明: 性蕁麻疹の初期治療と病期期間に関する解析, *アレルギー*, 2015; 64: 1261-1268.
- 11) 亀好良一, 秀 道広: 蕁麻疹における自己抗体の位置づけと治療, *皮膚アレルギーフロンティア*, 2004; 2: 95-99.
- 12) Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW: Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria, *N Engl J Med*, 1993; 328: 1599-1604.
- 13) 丸川征四郎, 川前金幸, 長谷敦子, 丸藤 哲: 第6節 アナフィラキシー, 日本蘇生協議会監修: AHA 心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン 2005 日本語版, 東京, 中山書店, 2006.
- 14) 矢上 健: OAS に関する交差反応性抗原の特徴, *医学のあゆみ*, 2004; 209: 143-146.
- 15) 望月 満, 森本謙一, 秀 道広: 食物依存性運動誘発性アナフィラキシー, *小児科診療*, 2003; 66: 39-43.
- 16) 相原雄幸: 食物依存性運動誘発アナフィラキシー, *アレルギー*, 2007; 56: 451-456.
- 17) Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, et al: Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis, *Clin Exp Allergy*, 2005; 35: 461-466.
- 18) Yagami A, Aihara M, Ikezawa Z, et al: Outbreak of immediate-type hydrolyzed wheat protein allergy due to a facial soap in Japan, *J Allergy Clin Immunol*, 2017; 140: 879-881.e7.
- 19) 池澤善郎, 猪又直子: NSAIDs 過敏蕁麻疹・血管浮腫, *アレルギー・免疫*, 2007; 14: 45-55.
- 20) 秀 道広: 2004年私の仮説6 慢性蕁麻疹はなぜ続く・私はこう考えるー連鎖反応閾値説, 日皮会誌, 2004; 114: 2021-2026.
- 21) 谷口正美, 榊原博樹: II. アスピリン (NSAIDs) 不耐症の診断とその問題点, *アレルギー・免疫*, 2007; 14: 14-22.
- 22) 金澤伸雄: 蕁麻疹の鑑別疾患ー自己炎症症候群, *MB Derma*, 2005; 236: 27-34.
- 23) 森田栄伸: 物理性蕁麻疹, 玉置邦彦, 飯塚 一, 清水 宏ほか: 最新皮膚科学体系, 3, 東京, 中山書店, 2002,

- 218-227.
- 24) 森桶 聡, 高萩俊輔, 亀好良一, 秀 道広: 遅延性圧蕁麻疹, *皮膚病診療*, 2009; 31: 25-28.
 - 25) 秀 道広: 小児の蕁麻疹における抗ヒスタミン薬の使い方, *日小皮会誌*, 2009; 28: 145-151.
 - 26) Lawrence CM, Jorizzo JL, Kobza-Black A, Coutts A, Greaves MW: Cholinergic urticaria with associated angio-oedema, *Br J Dermatol*, 1981; 103: 543-550.
 - 27) Washio K, Fukunaga A, Onodera M, et al: Clinical characteristics in cholinergic urticaria with palpebral angioedema: Report of 15 cases, *J Dermatol Sci*, 2017; 85: 135-137.
 - 28) Miyake M, Oiso N, Ishii K, Hide M, Kawada A: Angioedema associated with excessive sweating and sweat allergy, *J Dermatol*, 2017; 44: e58-e59.
 - 29) Mihara S, Hide M: Adrenergic urticaria in a patient with cholinergic urticaria, *Br J Dermatol*, 2008; 158: 629-631.
 - 30) Tokura Y: New Etiology of Cholinergic Urticaria, *Curr Probl Dermatol*, 2016; 51: 94-100.
 - 31) Munetsugu T, Fujimoto T, Oshima Y, et al: Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan, *J Dermatol*, 2017; 44: 394-400.
 - 32) 小猿恒志, 五木田麻里, 堀川達弥: 振動による血管性浮腫(振動蕁麻疹)の1例, *日本皮膚免疫アレルギー学会雑誌*, 2018; 1.
 - 33) Boyden SE, Desai A, Cruse G, et al: Vibratory urticaria associated with a missense variant in ADGRE2, *N Engl J Med*, 2016; 374: 656-663.
 - 34) 大澤 勲: 遺伝性血管性浮腫とその問題点, *補体*, 2016; 53: 20-30.
 - 35) Zuraw BL: Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting, *J Allergy Clin Immunol*, 2018; 141: 884-885.
 - 36) 猪又直子: 血管性浮腫, *皮膚科の臨床*, 2017; 59: 723-729.
 - 37) Bas M, Greve J, Stelter K, et al: A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema, *N Engl J Med*, 2015; 372: 418-425.
 - 38) Venzor J, Lee WL, Huston DP: Urticarial vasculitis, *Clin Rev Allergy Immunol*, 23: 201-216.
 - 39) 小豆澤宏明, 片山一郎: 症候としての蕁麻疹-膠原病と症候群-, *MB Derma*, 2005; 105: 7-13.
 - 40) 柳堀浩克: マストサイトーシス, *皮膚アレルギーフロンティア*, 2007; 5: 17-20.
 - 41) Krause K, Tsianakas A, Wagner N, et al: Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome: A multicenter randomized placebo-controlled study, *J Allergy Clin Immunol*, 2017; 139: 1311-1320.
 - 42) 高田英俊, 楠原浩一, 原 寿郎: 自己炎症性症候群と遺伝子異常, *臨床免疫・アレルギー科*, 2006; 46: 395-401.
 - 43) Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, et al: Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions, *N Engl J Med*, 2012; 366: 330-338.
 - 44) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会作成: 食物アレルギー診療ガイドライン 2016, 海老澤元宏, 伊藤 浩明, 藤澤隆夫監修: 東京, 協和企画, 2016.
 - 45) 森田栄伸ほか: 森田班の重症食物アレルギーの手引き, 特殊型食物アレルギーの診療の手引き 2015. <http://www.med.shimane-u.ac.jp/dermatology/FAguideline2015.pdf>
 - 46) 三原祥嗣: 蕁麻疹の誘発試験(物理性蕁麻疹, アスピリン蕁麻疹, 食物依存性運動誘発アナフィラキシー), *アレルギー*, 2009; 58: 760-765.
 - 47) 池澤善郎, 猪又直子: NSAIDs 過敏蕁麻疹・血管浮腫, *アレルギー・免疫*, 2007; 14: 45-55.
 - 48) Hide M, Hiragun M, Hiragun T: Diagnostic tests for urticarial, *Immunol Allergy Clin North Am*, 2014; 34: 53-72.
 - 49) Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, et al: International consensus on hereditary and acquired angioedema, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012; 109: 395-402.
 - 50) Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, et al: Clinical and laboratory characteristics that differentiate hereditary angioedema in 72 patients with angioedema, *Allergol Int*, 2014; 63: 595-602.
 - 51) 秀 道広, 亀好良一: 慢性蕁麻疹の自己血清皮内テスト, *臨床皮膚*, 2004; 58: 66-71.
 - 52) Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al: EAACI task-force position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria, *Allergy*, 2013; 68: 27-36.
 - 53) 森桶 聡, 岩本和真, 秀 道広: 【アレルギー疾患患者のQOL】皮膚科 蕁麻疹のQOL, *アレルギー・免疫*, 2017; 24: 1232-1237.
 - 54) <http://moxie-gmbh.de/medizinische-produkte/>
 - 55) 一般社団法人日本補体学会 HAE ガイドライン作成委員会: 遺伝性血管性浮腫(HAE)のガイドライン改訂2014年版, 堀内孝彦: 2014年12月. <http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAEGuideline2014.html>
 - 56) Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al: The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update, *World Allergy Organization Journal*, 2018; 11: 5.
 - 57) Craig T, Aygoren-Pursun E, Bork K, et al: WAO guideline for the management of hereditary angioedema, *World Allergy Organ J*, 2012; 5: 182-199. (秀 道広ほか翻訳: 遺伝性血管性浮腫診療のためのWAOガイドライン, *アレルギー*, 2015; 64: 1215-1241.)
 - 58) 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.
 - 59) Weller K, Groffik A, Church MK, et al: Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control, *J Allergy Clin Immunol*, 2014; 133: 1365-1372.
 - 60) Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al: The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy, *J Allergy Clin Immunol*, 2015; 135: 407-412.
 - 61) González-Medina M, Curto-Barredo L, Labrador-Horrillo M, Giménez-Arnau A: Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): report

- of two cases, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017; 31: e245–e246.
- 62) Ghazanfar MN, Thomsen SF: Successful and Safe Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab in a Woman during Two Consecutive Pregnancies, *Case Rep Med*, 2015; 2015: 368053.
- 63) 相馬良直: 抗アレルギー薬使用上の注意点, *MB Derma*, 2004; 88: 96–100.
- 64) Lucas BD Jr, Purdy CY, Scarim SK, Benjamin S, Abel SR, Hilleman DE: Terfenadine pharmacokinetics in breast milk in lactating women, *Clin Pharmacol Ther*, 1995; 57: 398–402.
- 65) Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM: Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness, *Acta Derm Venereol*, 1996; 76: 295–297.
- 66) Barniol C, Dehours E, Mallet J, Houze-Cerfon CH, Lauque D, Charpentier S: Levocetirizine and Prednisone Are Not Superior to Levocetirizine Alone for the Treatment of Acute Urticaria: A Randomized Double-Blind Clinical Trial, *Ann Emerg Med*, 2018; 71: 125–131.e1.
- 67) Maurer M, Kaplan A, Rosen K, et al: The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria, *J Allergy Clin Immunol*, 2018; 141: 1138–1139. e7.
- 68) 海老澤元宏, 伊藤浩明, 岡本美孝ほか: アナフィラキシーガイドライン, Anaphylaxis 対策特別委員会: 第1版, 東京, 一般社団法人日本アレルギー学会, 2014年11月. https://anaphylaxis-guideline.jp/pdf/anaphylaxis_guideline.PDF
- 69) Tramer MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C: Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review, *BMJ*, 2006; 333: 675.
- 70) Dressler C, Werner RN, Eisert L, Zuberbier T, Nast A, Maurer M: Chronic inducible urticaria: a systematic review of treatment options, *J Allergy Clin Immunol*, 2018; 141: 1726–1734.
- 71) Maurer M, Metz M, Brehler R, et al: Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence, *J Allergy Clin Immunol*, 2018; 141: 638–649.
- 72) Maurer M, Schutz A, Weller K, et al: Omalizumab is effective in symptomatic dermographism—results of a randomized placebo-controlled trial, *J Allergy Clin Immunol*, 2017; 140: 870–873.
- 73) Metz M, Schutz A, Weller K, et al: Omalizumab is effective in cold urticaria—results of a randomized placebo-controlled trial, *J Allergy Clin Immunol*, 2017; 140: 864–867.
- 74) Matthews CN, Boss JM, Warin RP, Storari F: The effect of H1 and H2 histamine antagonists on symptomatic dermographism, *Br J Dermatol*, 1979; 101: 57–61.
- 75) Sharpe GR, Shuster S: In dermographic urticaria H2 receptor antagonists have a small but therapeutically irrelevant additional effect compared with H1 antagonists alone, *Br J Dermatol*, 1993; 129: 575–579.
- 76) Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, Leslie KS, Grattan CE: Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermographism: a pilot study, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 59: 752–757.
- 77) Bonadonna P, Lombardi C, Senna G, Canonica GW, Pas-salacqua G: Treatment of acquired cold urticaria with cetirizine and zafirlukast in combination, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: 714–716.
- 78) Nuutinen P, Harvima IT, Ackermann L: Histamine, but not leukotriene C4, is an essential mediator in cold urticaria wheals, *Acta Derm Venereol*, 2007; 87: 9–13.
- 79) Koro O, Dover JS, Francis DM, et al: Release of prostaglandin D2 and histamine in a case of localized heat urticaria, and effect of treatments, *Br J Dermatol*, 1986; 115: 721–728.
- 80) Baba T, Nomura K, Hanada K, Hashimoto I: Immediate-type heat urticaria: report of a case and study of plasma histamine release, *Br J Dermatol*, 1998; 138: 326–328.
- 81) Pezzolo E, Peroni A, Gisoni P, Girolomoni G: Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management, *Br J Dermatol*, 2016; 175: 473–478.
- 82) Frances AM, Fiorenza G, Frances RJ: Aquagenic urticaria: report of a case, *Allergy Asthma Proc*, 2004; 25: 195–197.
- 83) Luong KV, Nguyen LT: Aquagenic urticaria: report of a case and review of the literature, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998; 80: 483–485.
- 84) Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, Ferrannini A, Vacca A: Desloratadine in combination with montelukast suppresses the dermographometer challenge test papule, and is effective in the treatment of delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Br J Dermatol*, 2006; 155: 1279–1282.
- 85) Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW: Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermographometer and assessment of treatment using colchicine, *Br J Dermatol*, 1989; 120: 403–408.
- 86) Washio K, Fukunaga A, Onodera M, et al: Clinical characteristics in cholinergic urticaria with palpebral angioedema: Report of 15 cases, *J Dermatol Sci*, 2017; 85: 135–137.
- 87) 横関 博: 【押さえておきたい新しい指定難病】特発性後天性全身性無汗症 (疾患番号163), *MB Derma*, 2017; 48–56.
- 88) Israili ZH, Hall WD: Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology, *Ann Intern Med*, 1992; 117: 234–242.
- 89) Czarnetzki BM, Rosenbach T, Kolde G, Frosch PJ: Phototherapy of urticaria pigmentosa: clinical response and changes of cutaneous reactivity, histamine and chemotactic leukotrienes, *Arch Dermatol Res*, 1985; 277: 105–113.

- 90) Lipsker D, Veran Y, Grunenberger F, Cribier B, Heid E, Grosshans E: The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature, *Medicine (Baltimore)*, 2001; 80: 37-44.
- 91) Eiling E, Schröder JO, Gross WL, Kreiselmaier I, Mrowietz U, Schwarz T: The Schnitzler syndrome: chronic urticaria and monoclonal gammopathy-an autoinflammatory syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges*, 2008; 6: 626-631.
- 92) Krause K, Tsianakas A, Wagner N, et al: Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome: A multicenter randomized placebo-controlled study, *J Allergy Clin Immunol*, 2017; 139: 1311-1320.
- 93) Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF: Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome, *N Engl J Med*, 2003; 348: 2583-2584.
- 94) Hoffman HM: Rilonacept for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS), *Expert Opin Biol Ther*, 2009; 9: 519-531.
- 95) Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al: Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome, *N Engl J Med*, 2009; 360: 2416-2425.
- 96) Murota H, Kitaba S, Tani M, et al: Impact of sedative and non-sedative antihistamines on the impaired productivity and quality of life in patients with pruritic skin diseases, *Allergol Int*, 2010; 59: 345-354.
- 97) Itakura A, Tani Y, Kaneko N, Hide M: Impact of chronic urticaria on quality of life and work in Japan: results of a real-world study, *J Dermatol*, (in press)
- 98) 田中稔彦, 平郡真記子, 秀道広, 平郡隆明: 特発性蕁麻疹の初期治療と病悩期間に関する解析, *アレルギー*, 2015; 64: 1261-1268.
- 99) Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al: Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2) LEN task force report, *Allergy*, 2011; 66: 317-330.
- 100) Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, Akita T, Tanaka J, Hide M: Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine, *Allergy*, 2013; 68: 229-235.

第II章 蕁麻疹診療の行動指針

1. 診断と検査

1.1 蕁麻疹の適切な診療のために正しく病型診断を行う。

蕁麻疹は、重症度のみならず症状の現れ方、考慮すべき生活上の問題点と患者指導、鑑別疾患、および治療への反応性の多様性が高い。そのため、個々の患者に適した診療を行うためにはまず適切に病型を診断することが大切である。また、一人に複数の病型が合併していることもあり、漏れの無い評価が大切である。

1.2 蕁麻疹の診断は臨床的に行い、原因検索のためにスクリーニング的な検査を行うべきでない。

蕁麻疹は問診と身体所見に基づいて診断する。その病型はまず臨床的に診断し、必要に応じて各病型に対応する検査を実施する。臨床的にアレルギー性の蕁麻疹と診断される場合を除き、I型アレルギー検査は原因解明をもたらさない。

関連する EBM

CQ2：急性蕁麻疹に検査は必要か

CQ3：慢性蕁麻疹に検査は必要か

構造化抄録 1-1：感染症

構造化抄録 1-2：一般臨床検査・甲状腺自己免疫

1.3 蕁麻疹治療の目標と経過、予後の可能性について説明する。

特発性の蕁麻疹の場合、発症後数日以内の急性蕁麻疹の多くは治療開始後1週間以内に治癒に至る。一方、特発性の慢性蕁麻疹の病悩期間は数週間から数十年に及ぶものまで幅が広く、その値は報告者により大きな開きがある。慢性蕁麻疹については、発症時の症状が重篤、自己血清皮内テスト陽性、血管性浮腫を合併していることなどが遷延化を予測する因子として報告されているが、予後を予測する基準あるいはバイオマーカーはなく、治癒を判定するための基準やマーカーもない。一方、適切な治療の継続は多くの場合患者のQOLを向上させ、いずれは治癒に至ることを期待し得る。その他の病型については基本的に特発性の蕁麻疹に準じ、病型に応じて症状を回避するための生活指導を行う。患者には、これらのことを十分説明し、希望

を持って治療を続けられるよう行動を促すことが大切である。

2. 症状抑制のための治療

2.1 蕁麻疹の病型に応じて生活指導をする。

蕁麻疹の生活指導は病型により異なる。特発性の蕁麻疹では、通常、症状出現の直接的誘因はなく、疲労・ストレス、感染、時刻（夕方～夜間、明け方）により悪化することが多い。また、特定の食物が悪化因子となることを示した報告もあるが、一般的とは言いがたい（第1章、表1）。そのため、詳しい問診に基づき、個々の症例に応じて原因、悪化因子を探索する姿勢が大切である。一方、刺激誘発型の蕁麻疹では、症状を誘発する直接的な刺激を回避することを基本とする。アレルギー性の蕁麻疹では、単に特定の抗原を同定するのみならず、抗原の熱過敏性や交叉性などを踏まえた説明と指導が必要であり、薬剤によるものや遺伝性のもものでは、各々の特徴を踏まえた生活指導と薬剤の使い方についての指導も必要である。なお、長期的にはむしろ少しずつ誘因となる刺激を負荷することで過敏性を解除ないし軽減できる場合があり、具体的には病型の特徴を踏まえて個々の事例に応じて指導する。

関連する EBM

CQ24：アスピリン蕁麻疹患者の解熱・鎮痛にはCOX阻害作用がない、または小さい薬剤が安全か

CQ27：寒冷蕁麻疹に耐性は誘導できるか

CQ31：コリン性蕁麻疹患者に積極的に汗をかかせることは蕁麻疹の症状を改善させるか

構造化抄録 5-1：アスピリン蕁麻疹に対するCOX2阻害活性の低い薬剤の安全性

構造化抄録 6-3：寒冷蕁麻疹の耐性誘導

構造化抄録 7-2：コリン性蕁麻疹に汗をかかせることによる治療

2.2 蕁麻疹の薬物治療では非鎮静性の第2世代抗ヒスタミンの内服を基本とする。

蕁麻疹の薬物治療では、非鎮静性の第2世代抗ヒスタミン薬が基本的治療薬として位置づけられる。現在多数の抗ヒスタミン薬が使用できるが、それらの効果の優劣に関するエビデンスは乏しく、夜間不眠対策を目的として鎮静性の抗ヒスタミン薬を用いるべきでない。

関連する EBM

CQ6：小児にも成人と同様の治療を行って良いか

- CQ7：妊婦に抗ヒスタミン薬を使用して良いか
- CQ8：授乳婦に抗ヒスタミン薬を使用して良いか
- CQ11：慢性蕁麻疹に抗ヒスタミン薬の増量は有効か
- CQ23：特発性の蕁麻疹の症状消失後は一定期間抗ヒスタミン薬の内服を続ける方が良いか
- CQ25：機械性蕁麻疹に抗ヒスタミン薬の変更は有効か
- CQ26：寒冷蕁麻疹に抗ヒスタミン薬は有効か
- CQ28：日光蕁麻疹に抗ヒスタミン薬は有効か
- CQ30：コリン性蕁麻疹患者に抗ヒスタミン薬は有効か
- CQ32：特発性の血管性浮腫に抗ヒスタミン薬は有効か
- 構造化抄録 2-1：急性蕁麻疹の抗ヒスタミン薬による治療
- 構造化抄録 2-2：慢性蕁麻疹の抗ヒスタミン薬による治療
- 構造化抄録 2-3：妊婦による抗ヒスタミン薬の使用
- 構造化抄録 2-4：授乳婦による抗ヒスタミン薬の使用
- 構造化抄録 2-5：慢性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の増量
- 構造化抄録 6-1：機械性蕁麻疹の抗ヒスタミン薬による治療
- 構造化抄録 6-2：寒冷蕁麻疹の抗ヒスタミン薬による治療
- 構造化抄録 6-4：日光蕁麻疹の抗ヒスタミン薬による治療
- 構造化抄録 8-1：血管性浮腫の抗ヒスタミン薬による治療

2.3 通常量の抗ヒスタミン薬で効果不十分な場合は2倍量までの増量を行っても良い。

現在使用可能な多くの非鎮静性抗ヒスタミン薬は、通常量の抗ヒスタミン薬で制御不十分な蕁麻疹に対する増量効果が証明されている。我が国で市販されている非鎮静性の抗ヒスタミン薬には、増量の適用がないものがあり、適用はあっても増量により鎮静性が増加する可能性もある。また、メタアナリシスでは膨疹出現に対する効果は否定的で、すべての薬剤のすべての病型に対する有用性が証明されているわけでもない。加えて小児の蕁麻疹に対する増量についてのエビデン

スはない。そのため、この治療は個々の症例の年齢、治療の必要性、費用と安全性等を十分考慮し、さらなる薬物治療による症状の制御を必要とする場合の第1選択として位置づけられる。

関連する EBM

- CQ6：小児にも成人と同様の治療を行って良いか
- CQ11：慢性蕁麻疹に抗ヒスタミン薬の増量は有効か
- 構造化抄録 2-5：慢性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の増量

2.4 抗ヒスタミン薬は蕁麻疹の病型、内服方法（要時/継続）、内服期間、他剤相互作用、患者毎の効果と副作用、好み（費用、内服回数）などを踏まえて選択する。

抗ヒスタミン薬は、ほぼすべての蕁麻疹の基本的薬物治療薬と位置づけられるが、その効果と使い方には多様性がある。一般に、特発性の蕁麻疹に対する奏効率は高いが、刺激誘発型の蕁麻疹では抗ヒスタミン薬を含む薬物治療で完全に症状出現を止めることは難しい。また、毎日続けて内服する場合と、症状出現時、あるいは出現する可能性がある場合の要時内服が適する場合もある。また、症状出現時の内服では効果の持続性より効果発現の速さや食事の影響など、慢性蕁麻疹に対する継続的な内服では長期使用を踏まえた安全性や利便性を考慮するなど、個々の事例に応じた使い分けが必要である。

2.5 1剤の抗ヒスタミン薬で効果が得られない場合は他の抗ヒスタミン薬への変更を行っても良い。

抗ヒスタミン薬の効果には個人差があり、第1世代の抗ヒスタミン薬を含む特定の薬剤により高い効果が得られることもある。しかしながら薬剤の変更は逆に症状の悪化をもたらす可能性もある。そのため、抗ヒスタミン薬の変更は、現在使用している薬剤の効果がなく、または小さく、かつ無治療の状態での症状が認容できる範囲にある場合に試みても良い。速やかな症状の制御を必要とする場合は、第1章図2のアルゴリズムに従い治療をステップアップする。

関連する EBM

- CQ25：機械性蕁麻疹に抗ヒスタミン薬の変更は有効か

2.6 抗ヒスタミン薬で十分な効果が得られない場合は補助的治療薬を併用する。

補助的治療薬は、抗ヒスタミン薬に比べてエビデンスが乏しく、必ずしも多くの症例に有効ではない。また、一部の薬剤を除いて蕁麻疹に対する保険適用がない。しかし、比較的安全性が高く、症例によっては大きな効果を期待し得る。そのため、抗ヒスタミン薬の変更、増量、併用を行っても十分な制御が得られない症例で、速やかに症状改善が得られなくても認容できる場合、あるいは薬剤の副作用の危険性や治療面での負担からステップ3の治療に進むことがためられる場合は、補助的治療薬を併用する。補助的治療薬の中では、エビデンスの高さと安全性、利便性を考慮して、H2拮抗薬とロイコトリエン薬を優先し、適宜その他の薬剤を選択または併用しても良い。

関連する EBM

- CQ12：慢性蕁麻疹に H2 拮抗薬の併用は有効か
- CQ13：慢性蕁麻疹に抗ロイコトリエン薬の併用は有効か
- CQ14：慢性蕁麻疹にジアフェニルスルフォンの併用は有効か
- CQ15：慢性蕁麻疹にグリチルリチン製剤の併用は有効か
- CQ16：慢性蕁麻疹にワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液の併用は有効か
- CQ17：慢性蕁麻疹にトラネキサム酸の併用は有効か
- CQ18：慢性蕁麻疹に漢方薬の併用は有効か
- CQ19：慢性蕁麻疹に抗不安薬の併用は有効か
- CQ33：特発性の血管性浮腫にトラネキサム酸は有効か

構造化抄録 3：慢性蕁麻疹の補助的治療薬

構造化抄録 8-2：血管性浮腫の抗ロイコトリエン薬による治療

構造化抄録 8-3：血管性浮腫のトラネキサム酸による治療

第 1 章 表 6. 病型別の治療のエビデンス

2.7 副腎皮質ステロイド製剤は蕁麻疹の種類と場合を踏まえて使用する。

蕁麻疹の多くを占める特発性の蕁麻疹では、ステロイドの全身投与が症状を抑制し得ることが広く知られている。しかし、その効果は蕁麻疹の病型と個々の症

例により異なり、漫然とした使用は蕁麻疹を根治させることなく副作用を生じやすい。また、刺激誘発型の蕁麻疹では遅延性圧蕁麻疹を除き効果を期待しにくく、特に長期に亘る使用は推奨されない。そのため、蕁麻疹に対するステロイドの使用はアナフィラキシーまたはそれに準じる激しい症状に対する短期間の使用に留め、1 カ月以内に減量の目処が立たない場合は他の治療手段に変更する。

関連する EBM

- CQ9：急性蕁麻疹にステロイドは有効か
- CQ20：慢性蕁麻疹の皮疹が抑制できればステロイド内服を続けてよい

第 1 章 表 6. 病型別の治療のエビデンス

2.8 症状が頻発し、かつ抗ヒスタミン薬および補助的治療薬では症状の制御が不十分な特発性の蕁麻疹、物理性蕁麻疹、コリン性蕁麻疹にはシクロスポリンの内服またはオマリズマブの皮下注射を行っても良い。

特発性の蕁麻疹では、第 1 章の治療アルゴリズム (図 2) のステップ 3 の治療としてプレドニゾロン換算量 0.2 mg/kg/日までのステロイド、オマリズマブ、またはシクロスポリンを選択する。刺激誘発型の蕁麻疹では、症状を誘発する刺激を回避することを基本とするが、物理性蕁麻疹、コリン性蕁麻疹については、誘因刺激を同定してもそれらを回避することが困難なことが多い。また、これらの病型にはステロイドの効果を期待できないことが多く、特に過敏性改善の効果は期待し得ない。一方、多くの物理性蕁麻疹およびコリン性蕁麻疹について、シクロスポリンおよびオマリズマブに関するエビデンスがあり、特にオマリズマブについては一部高いエビデンスもある。よって、抗ヒスタミン薬および補助的治療薬では社会生活に支障を来すほどの症状を呈する場合、これらの蕁麻疹に対するオマリズマブまたはシクロスポリンの使用を考慮する (我が国ではいずれも保険適用外)。

関連する EBM

- CQ21：慢性蕁麻疹にシクロスポリンは有効か
- CQ29：日光蕁麻疹に対し免疫学的治療は有効か
- 構造化抄録リスト 4-1：慢性蕁麻疹のシクロスポリンによる治療
- 構造化抄録リスト 4-9：慢性蕁麻疹の抗 IgE 抗体による治療
- 構造化抄録リスト 6-5：日光蕁麻疹の免疫抑制薬

による治療

第1章 表6, 第3章第3部, 病型別の治療のエビデンス

2.9 オマリズマブは、個々の症例における治療の必要性、他の治療法の効果と、費用のバランスを踏まえて適用する。

オマリズマブは、蕁麻疹に対して幅広く高い効果と安全性のエビデンスがあり、我が国では既存治療で効果不十分な特発性の慢性蕁麻疹に対する保険適用が認められている。一方、高価であること、4週間毎の注射薬であること、また、喘息合併例ではオマリズマブの使用と中止が喘息の症状に影響を与える可能性があり、稀ながら投与後アナフィラキシーを生じた例の報告があるため、使用施設には制約がある*。加えて、蕁麻疹の治癒を早めるという知見は乏しく、使用に際しては十分に他の治療法の効果と蕁麻疹の程度を評価し、費用負担とのバランスを考慮することが必要である。

2.10 ステップ3までの治療および患者の背景・悪化因子への対策を行っても症状を制御できず、かつ患者の生活上の支障が大きい場合は、その他の試行的治療を行っても良い。

多くの蕁麻疹は、ステップ3までの治療手段を適切に選択または組み合わせることにより症状を制御できる。また、薬物治療に抵抗するものの中には、回避すべき特異的刺激や原因薬剤の使用が継続されていることもあり、ここまでの治療で症状を制御できない場合はこれらの背景・悪化因子の関与について改めて注意深く検証することが大切である。それでもなお制御不良の蕁麻疹に対しては、症例報告レベルで有効性の報告がある試行的治療を試みる価値がある。なお、その場合も当面の治療の目標は症状の制御であり、根治とは異なることに注意する。

関連する EBM

CQ22：慢性蕁麻疹にシクロスポリン以外の免疫学的治療は有効か

CQ29：日光蕁麻疹に対し免疫学的治療は有効か
構造化抄録リスト4：慢性蕁麻疹の試行的治療

*：日本皮膚科学会および日本アレルギー学会では、オマリズマブの使用に関して、「皮膚科専門医またはアレルギー専門医が、当該施設で、あるいは近隣医療機関と連携して、喘息、アナフィラキシー等の有害事象に対応できる体制のもとで使用すること」と注意喚起している。

構造化抄録リスト6-5：日光蕁麻疹の免疫抑制薬による治療

2.11 間歇的に症状が現れる蕁麻疹では、個々の症状の重症度と出現頻度を踏まえて治療薬を決定する。

患者の苦痛を伴うほどの症状が、毎日ないしほぼ毎日出現する蕁麻疹には継続的な薬物治療が必要である。一方、症状出現に数日以上の間隔がある場合は、ケースバイケースで症状の有無にかかわらず毎日内服するか、要時内服かを決定する。要時内服のためには内服後効果発現までの時間が短いことを優先して薬剤を選択、携行させる。1回の症状が激しい例では適宜予防的治療を継続する。アナフィラキシーの危険を伴うものについてはアドレナリン自己注射薬（エピペン®）を携行させる。血管性浮腫は毎日続けては現れないので、治療薬の使い方は症例毎に決定する。

3. 治癒のための治療

3.1 薬物治療により症状が現れない、または少ない状態を続け、最終的に無治療で症状が現れない状態を目指す。

遺伝性血管性浮腫（HAE）、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）などの遺伝性疾患を除き、通常の蕁麻疹および血管性浮腫はほとんどやがて治癒に至る。しかしながら無治療無症状の状態に至るまでの期間には個人差が大きく、特に慢性蕁麻疹の患者には不治の病と受け取られやすい。そのため、蕁麻疹の診療では個々の病型を正しく診断し、病型に応じた治療の見通しと、原因が明らかでなくとも治療を続け、治癒に至り得ることを説明することが大切である。

関連する EBM

CQ23：特発性の蕁麻疹の症状消失後は一定期間抗ヒスタミン薬の内服を続ける方が良いか

3.2 症状の軽減ないし消失に伴い、負担の大きい治療薬から減量・中止する。

薬物治療により症状を制御し得ても、蕁麻疹の病勢は続いていることが多い。そのため、症状消失後もしばらく治療を継続することが望ましい。また、特発性の蕁麻疹では完全に無症状となることを目指すが、刺激誘発型の蕁麻疹は必ずしも厳密な制御は必要でない。特にステロイドを使用する場合は他の薬剤よりも

優先して減量，中止をめざす。なお，オマリズマブにより症状が消失した後の他の薬剤の減量，中止のしかたについては，さらなる情報の蓄積が必要である。

4. その他

4.1 妊産婦の蕁麻疹は経過観察を基本とし，薬物治療が必要な場合は相対的安全性の高い抗ヒスタミン薬を使用する。

妊産婦の蕁麻疹に対する薬物治療の十分な安全性は確立していない。また，妊娠中は蕁麻疹が軽快ないし消失することが多い。そのため，蕁麻疹の治療薬は妊娠中または妊娠した可能性が生じた時点でいったん休薬し，妊婦にとって蕁麻疹の負担が大きい場合には相対的に安全性が高いと考えられる非鎮静性の抗ヒスタミン薬（ロラタジン，セチリジン，デスロラタジン，レボセチリジン）を使用する。抗ヒスタミン薬で制御不良の重症例についてはオマリズマブの使用を検討する。

関連する EBM

CQ7：妊婦に抗ヒスタミン薬を使用して良いか

CQ8：授乳婦に抗ヒスタミン薬を使用して良いか
構造化抄録リスト 2-3：妊婦による抗ヒスタミン薬の使用

構造化抄録リスト 2-4：授乳婦による抗ヒスタミン薬の使用

第 1 章【治療】1. 薬物療法 2) 妊婦・授乳婦に対する薬物治療

4.2 小児の蕁麻疹ではステロイドの連続使用を避ける。

小児の蕁麻疹では治療に関するエビデンスが乏しく，使用する薬剤の安全性については特に注意が必要である。特にステロイドは，成人にみられる一般的な副作用の他に成長障害を生じる危険性もあり，費用対効果の観点から数日以上連続的な使用は推奨されない。国際ガイドラインでは，小児の chronic urticaria（発症後 6 週間以上経過した特発性の蕁麻疹，物理性蕁麻疹，コリン性蕁麻疹，接触蕁麻疹）に対して成人と同じ治療アルゴリズムを適用することを弱く推奨（suggest）しているが，そこにステロイドの継続的な使用は含まれていない。

関連する EBM

CQ6：小児にも成人と同様の治療を行って良いか

4.3 蕁麻疹の病態を単一の原因で説明しようとしてはならない。

蕁麻疹では，1 つの基礎疾患，食物，生活環境因子などが症状出現のための決定的因子となることがあるが，いずれの因子もそれだけでは蕁麻疹の病態の全容を説明できない。また，蕁麻疹の症状は，必ずしもそれらの因子を除去することなく制御できることが多い。そのため，蕁麻疹の治療では，包括的に疾患を捉え，当面は症状の制御に必要な行動を優先し，最終的に治癒に至ることを目指す姿勢が大切である。

関連する EBM

CQ1：蕁麻疹に I 型アレルギーの検査は必要か

CQ2：急性蕁麻疹に検査は必要か

CQ3：慢性蕁麻疹に検査は必要か

構造化抄録リスト 1：蕁麻疹の検査

第III章 蕁麻疹のEBMs

第III章では、臨床的に重要と考えられる臨床的な命題（Clinical Questions；CQs：臨床設問）（33項目）に関する推奨度とエビデンスレベルを示した。また、今回の改訂ではすべての蕁麻疹の病型と治療の組み合わせについてエビデンスを検証し、委員会としての推奨度を示した。これらの判定では、「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018」¹⁰¹⁾に倣い、個々の論文を皮膚悪性腫瘍治療ガイドライン¹⁰²⁾に示された基準に従って評価し（第2部構造化抄録）、それらを踏まえたCQ総体としての推奨度とエビデンスのレベルを決定した（図III-1）。第1部ではCQsに対する推奨文、推奨度、およびそれらの解説、第2部では本ガイドラインが立脚した臨床論文の構造化抄録、第3部では病型別の治療の推奨度とエビデンスを提示した。なお、日本皮膚科学会雑誌には構造化抄録を作成した文献の書誌情報と検索の方法、結果および考察を示し、個々の構造化抄録を含む全文は同ホームページ（<http://www.dermatol.or.jp/>）に掲載した。第1部における解説文中の引用文献番号は、各CQに対応する構造化抄録リストにおける文献番号および解説文直後に掲載した文献番号に対応する。

dermatol.or.jp/)に掲載した。第1部における解説文中の引用文献番号は、各CQに対応する構造化抄録リストにおける文献番号および解説文直後に掲載した文献番号に対応する。

文献

- 101) 加藤則人ほか：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018，日皮会誌（印刷中）
- 102) 斎田俊明ほか：皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン，日皮会誌，2007；117：1855-1925。

図III-1 CQの解説における推奨度とエビデンスレベル

推奨度	説明		推奨度とエビデンスレベル	臨床的意義
1:強い推奨 (recommend)	推奨された治療によって得られる利益が大きく、かつ、治療によって生じる負担を上回ると考えられる		1A	根拠のレベルが高く、治療によって得られる利益は大きく、かつ、生じる害や負担を上回ると考えられる。したがって、医師は、推奨した治療を行うことが勧められる。
2:弱い推奨 (suggest)	推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である、または、治療によって生じる害や負担と拮抗していると考えられる			
エビデンスレベル	研究デザイン	考察	1B 1C	根拠のレベルは低い(B)、または、とても低い(C)が、治療によって得られる利益は大きく、かつ、生じる害や負担を上回ると考えられる。したがって、医師は、根拠が十分でないことを理解したうえで、推奨した治療を行うことが勧められる。
A (高い)	<ul style="list-style-type: none"> • 質の高い、かつ、多数の一致した結果の無作為化比較試験 • 無作為化比較試験のメタアナリシス 	結果はほぼ確実であり、今後研究が新しく行われても結果が大きく変化する可能性は少ない		
B (低い)	<ul style="list-style-type: none"> • 不一致な結果の無作為化比較試験 • 質に疑問のある、または、少数の無作為化比較試験 • 非無作為化比較試験*1 • 多数の一致した結果の前後比較試験や観察研究*2 	結果を支持する研究があるが十分ではないため、今後研究が行われた場合に結果が大きく変化する可能性がある		
C (とても低い)	<ul style="list-style-type: none"> • 少数の前後比較試験や観察研究、症例報告、専門家の意見 	結果を支持する質の高い研究がない		
<p>*1：クロスオーバー比較試験を含む *2：ランダム化比較試験の治療群、または、対照群を前後比較試験や観察研究として評価したものを含む</p>				
(構造化抄録における各文献のエビデンスレベルは本ガイドライン2011年版の基準に基づく)				

第1部 臨床設問 (Clinical Questions : CQs) と解説

CQ リスト	対応する構造化抄録リスト
I. 検査	
CQ1: 蕁麻疹にI型アレルギーの検査は必要か	(構造化抄録リスト 1-1, 1-2)
CQ2: 急性蕁麻疹に検査は必要か	(構造化抄録リスト 1-1, 1-2)
CQ3: 慢性蕁麻疹に検査は必要か	(構造化抄録リスト 1-1, 1-2)
II. 治療	
1. 外用療法	
CQ4: ステロイド外用薬は蕁麻疹の症状出現を抑制するために有効か	
CQ5: 既に出現した膨疹の痒みに局所の冷却, 石炭酸亜鉛華リニメント, 抗ヒスタミン薬含有軟膏, クロタミトン軟膏の外用は症状軽減に役立つか	
2. 小児, 妊産婦の治療	
CQ6: 小児にも成人と同様の治療を行って良いか	
CQ7: 妊婦に抗ヒスタミン薬を使用して良いか	(構造化抄録リスト 2-3)
CQ8: 授乳婦に抗ヒスタミン薬を使用して良いか	(構造化抄録リスト 2-4)
3. 急性蕁麻疹の治療	
CQ9: 急性蕁麻疹にステロイドは有効か	
CQ10: 急性蕁麻疹に抗生物質は有効か	
4. 慢性蕁麻疹の治療	
CQ11: 慢性蕁麻疹に抗ヒスタミン薬の増量は有効か	(構造化抄録リスト 2-5)
CQ12: 慢性蕁麻疹にH2拮抗薬の併用は有効か	(構造化抄録リスト 3-1)
CQ13: 慢性蕁麻疹に抗ロイコトリエン薬の併用は有効か	(構造化抄録リスト 3-2)
CQ14: 慢性蕁麻疹にジアフェニルスルフォンの併用は有効か	(構造化抄録リスト 3-3)
CQ15: 慢性蕁麻疹にグリチルリチン製剤の併用は有効か	(構造化抄録リスト 3-4)
CQ16: 慢性蕁麻疹にワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液の併用は有効か	(構造化抄録リスト 3-5)
CQ17: 慢性蕁麻疹にトラネキサム酸の併用は有効か	(構造化抄録リスト 3-6)
CQ18: 慢性蕁麻疹に漢方薬の併用は有効か	(構造化抄録リスト 3-8)
CQ19: 慢性蕁麻疹に抗不安薬の併用は有効か	(構造化抄録リスト 3-7)
CQ20: 慢性蕁麻疹の皮疹が抑制できればステロイド内服を続けてよいか	
CQ21: 慢性蕁麻疹にシクロスポリンは有効か	(構造化抄録リスト 4-1)
CQ22: 慢性蕁麻疹にシクロスポリン以外の免疫学的治療は有効か	(構造化抄録リスト 4-2~9)
CQ23: 特発性の蕁麻疹の症状消失後は一定期間抗ヒスタミン薬の内服を続ける方が良いか	
5. アスピリン蕁麻疹の治療	
CQ24: アスピリン蕁麻疹患者の解熱・鎮痛にはCOX阻害作用がない, または小さい薬剤が安全か	(構造化抄録リスト 5-1)
6. 物理性蕁麻疹の治療	
CQ25: 機械性蕁麻疹に抗ヒスタミン薬の変更は有効か	(構造化抄録リスト 6-1)
CQ26: 寒冷蕁麻疹に抗ヒスタミン薬は有効か	(構造化抄録リスト 6-2)
CQ27: 寒冷蕁麻疹に耐性は誘導できるか	(構造化抄録リスト 6-3)
CQ28: 日光蕁麻疹に抗ヒスタミン薬は有効か	(構造化抄録リスト 6-4)
CQ29: 日光蕁麻疹に免疫学的治療は有効か	(構造化抄録リスト 6-5)

7. コリン性蕁麻疹の治療

CQ30：コリン性蕁麻疹患者に抗ヒスタミン薬は有効か (構造化抄録リスト 7-1)

CQ31：コリン性蕁麻疹患者に積極的に汗をかかせることは蕁麻疹の症状を改善させるか (構造化抄録リスト 7-2)

8. 血管性浮腫の治療

CQ32：特発性の血管性浮腫に抗ヒスタミン薬は有効か (構造化抄録リスト 8-1)

CQ33：特発性の血管性浮腫にトラネキサム酸は有効か (構造化抄録リスト 8-3)

第 III 章 第 1 部

I. 検査

CQ1：蕁麻疹に I 型アレルギーの検査は必要か

推奨文： 詳細な病歴から I 型アレルギーが疑われる場合を除き、すべての蕁麻疹に I 型アレルギーの検査を実施する意義は認められない。また検査を行う場合は臨床的に関与が疑われる抗原の種類を絞り、個々の事例に適した検査の方法と内容を選択することが大切である。

推奨度 1, エビデンスレベル B

解説： 繰り返し症状が現れる蕁麻疹に対し、原因、増悪・背景因子の検索を行うことは大切である。特に膨疹の出現が特定の刺激ないし負荷により誘発できる場合は、I 型アレルギーが関与する可能性がある。そこでまず、蕁麻疹全般における I 型アレルギー検査の必要性を検証するため、2018 年 5 月時点で urticaria AND laboratory (limits : humans) の式で PubMed を検索し (1,146 件が抽出)、これに systematic review をかけて得られた 26 件のうち、蕁麻疹、血管浮腫における臨床検査に関する 6 件を検討した^{103)~108)}。共通していたことは、I 型アレルギーを疑う病歴がない蕁麻疹で網羅的な検査を行っても、新たな情報が得られることはないということであった。次に Cochrane library で、urticaria AND laboratory により検索したところ 137 件が抽出されたが、Review または Method Studies はなく、治療に関する Trials のみであった。最後に医学中央雑誌で、蕁麻疹 AND 検査により検索したところ 976 件が抽出され、これにメタアナリシス/ランダム化比較試験と追加して検索すると 21 件が抽出されたが、これらはすべて治療薬の効果を検証した報告で、検査の妥当性に関するものはなかった。なお、これらの文献を調べる過程で anti-FcεRI autoantibodies, anti-IgE

autoantibodies をテーマとした多数の文献が見出されたため、urticaria AND FcepsilonR1 (limits : humans) という検索式で調べたところ 69 件が抽出された。しかし、このテーマは研究的な色彩が強く、また FcεRI および IgE に対する自己抗体の検出を一般臨床検査として推奨する結論には至っていなかった。以上より、詳細な問診に基づく病歴から I 型アレルギーの関与が疑われる場合は、皮膚テスト (プリックテスト, スクラッチテスト, 皮内反応), 血清中の抗原特異的 IgE 測定, 患者末梢血を用いたヒスタミン遊離試験, 負荷試験などを行い、各抗原に対する個体の過敏性を知ることが必要である。

文献

- 103) Lang DM: Evidence-based diagnosis and treatment of chronic urticaria/angioedema, *Allergy Asthma Proc*, 2014; 35: 10-16.
- 104) Rabelo-Filardi R, Daltro-Oliveira R, Campos RA: Parameters associated with chronic spontaneous urticaria duration and severity: a systematic review, *Int Arch Allergy Immunol*, 2013; 161: 197-204.
- 105) Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, et al: Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review, *Acta Derm Venereol*, 2013; 93: 268-272.
- 106) Brodell LA, Beck LA: Differential diagnosis of chronic urticaria, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008; 100: 181-188; quiz 188-190, 215.
- 107) Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, Bos JD: Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 48: 409-416.
- 108) Good allergy practice--standards of care for providers and purchasers of allergy services within the National Health Service. Royal College of Physicians and Royal College of Pathologists, *Clin Exp Allergy*, 1995; 25: 586-595.

CQ2：急性蕁麻疹に検査は必要か

推奨文： 典型的な蕁麻疹以外に身体症状がなく、治療への反応性も良ければ検査の必要はない。ただし発

熱などの全身症状を伴い、細菌やウイルスの感染が疑われる場合には一般的な生化学検査を行っても良い。

推奨度 1, エビデンスレベル C

解説：蕁麻疹の多くは原因不明であり、血液検査により治療内容が決定されることは少ない。しかし、急性蕁麻疹は何らかの感染症状に続いて生じることが少なくなく^{K6)109)110)}、また、発熱、好中球増多、CRP 上昇などを伴う急性蕁麻疹に対してステロイドと抗生剤の併用が有効であることを示した症例集積研究¹¹¹⁾もある。そのため、特に発熱、リンパ節腫脹、アニサキス感染など^{K2)K13)}を伴う急性蕁麻疹では、血算、血清生化学などの一般的な検査により全身の状態を把握することは有用である。ただし、これらの検査所見だけでは必ずしも感染症の合併を意味しないので注意が必要である。

文献

文献 K2), K6), K13) の内容は構造化抄録リスト 1-1 を参照*

- 109) Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A: Urticaria and infections, *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2009; 5: 10.
- 110) Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G: The etiology of different forms of urticarial in childhood, *Pediatr Dermatol*, 2004; 21: 102-108.
- 111) Sakurane M, Oba M, Matsumoto K, Tokura Y, Furukawa F, Takigawa M: Acute infectious urticaria: Clinical and laboratory analysis in nineteen patients, *J Dermatol*, 2000; 27: 87-93.
- K2) Del Pozo MD, Audicana M, Diez JM, et al: Anisakis simplex, a relevant etiologic factor in acute urticaria, *Anisakis allergy*, 1997; 52: 576-579.
- K6) 宮田義久：急性感染性蕁麻疹の 10 例，臨床皮膚科，2002; 56: 492-494.
- K13) Daschner A, De Frutos C, Valls A, Vega F: Anisakis simplex sensitization-associated urticaria: short-lived immediate type or prolonged acute urticaria, *Arch Dermatol Res*, 2010; 302: 625-629.

CQ3：慢性蕁麻疹に検査は必要か

推奨文：慢性蕁麻疹に対してルーチンに行うべき検査はない。ただし、非定型的な症例、難治性の症例などで、背景因子、合併症の存在が疑われる場合はそれらに応じた検査を行っても良い。

推奨度 1, エビデンスレベル C

解説：慢性蕁麻疹における検査の目的は、潜在する原因・増悪因子の検索にある。これまで慢性蕁麻疹と

*構造化抄録に記載の文献については、文献番号に K をつけて示した。

種々の細菌・ウイルス感染症、あるいは悪性腫瘍との関連が検討されているが、一般人口集団との比較において、これらの疾患と蕁麻疹との関連を示す強いエビデンスはない^{113)K1)K3)}。さらに、蕁麻疹患者における臨床検査結果についての研究報告 29 論文を対象としたシステマティックレビューでは、蕁麻疹の原因と関連すると考えられる疾患が同定されたのは計 6,462 症例中 105 例 (1.6%) であり、検査項目数と検出される異常との間に関連がなかったことが報告されている^{K3-2)}。また、網羅的なスクリーニング検査を行った場合と、詳細な問診により存在が疑われる疾患についてのみ精査を行った場合で合併疾患の検出率に差がなかったことも報告されている^{K3-2)}。ただし、個々の症例レベルでは HCV 感染を伴う場合^{K1)}、ピロリ菌陽性患者における除菌治療後^{K4)K5)K7)~K9)K11)K12)}、アニサキス感染を伴う場合^{K11)K12)}、あるいは悪性腫瘍合併患者における腫瘍治療後に、蕁麻疹が寛解する例は存在する。そのため、単に蕁麻疹であるからという理由でこれらの疾患の合併を疑う必要はないが、注意深い問診と身体診察等によりその可能性を考える意義は認められる。これらより、特に蕁麻疹以外に明らかな所見がなく、抗ヒスタミン薬による標準的な治療により鎮静化する典型的な症例においては、ルーチンに行うべき検査はないと考えられる。しかし、非定型的な症例や、難治性の症例の中には、病態に關与する背景因子、合併症が検出されることがあるので、詳細な病歴、理学所見などにもとづいて個々に必要な検査を行うことを考慮する。なお、複数の症例対照研究により、慢性蕁麻疹患者では抗甲状腺抗体 (特に抗ミクロゾーム抗体) 陽性率が高いことが示されている^{K7-2)}。そのため、抗ヒスタミン薬による治療効果が十分でなく、女性である、自己免疫性疾患が疑われる、あるいは甲状腺疾患の家族歴のある患者における検査項目として、甲状腺自己抗体、甲状腺機能検査を考慮する^{K7-2)}。

文献

- 文献 K1), K3)~K5), K7)~K9), K11)~K14) の内容は構造化抄録リスト 1-1 を参照
文献 K3-2), K7-2) の内容は各々構造化抄録リスト 1-2 の文献 No. 3, 7 を参照
- 112) 亀好良一：慢性蕁麻疹に検査は必要か？宮地良樹，幸野健編：EBM 被疾患の治療，中外医学社，2008; 57-62.
- K1) Kanazawa K, Yaoita H, Tsuda F, Okamoto H: Hepatitis C virus infection in patients with urticaria, *J Am Acad Dermatol*, 1996; 35: 195-198.
- K3) Cribrier BJ, Santinelli F, Schmitt C, Stoll-Keller F,

- Grosshans E: Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection: a case-control study, *Arch Dermatol*, 1999; 135: 1335-1339.
- K3-2) Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD: The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema, *Arch Dermatol*, 1998; 134: 1575-1580.
- K4) 桜根幹久: Helicobacter pylori の皮膚アレルギーへの関与に関する研究, *日皮アレルギー*, 2001; 9: 125-131.
- K5) Sakurane M, Shiotani A, Furukawa F: Therapeutic effects of antibacterial treatment for intractable skin diseases in Helicobacter pylori-positive Japanese patients, *J Dermatol*, 2002; 29: 23-27.
- K7) Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J: The effect of antibiotic therapy for patients infected with Helicobacter pylori who have chronic urticaria, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: 861-864.
- K7-2) O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW: Thyroid autoimmunity in chronic urticaria, *Br J Dermatol*, 2005; 153: 331-335.
- K8) Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N, Mikami T, Nakano H, Munakata A: Effect of Helicobacter pylori eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria, *J Gastroenterol*, 2004; 39: 827-830.
- K9) Başkan EB, Türker T, Gülten M, Tunali S: Lack of correlation between Helicobacter pylori infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria, *Int J Dermatol*, 2005; 44: 993-995.
- K11) Daschner A, Vega de la Osada F, Pascual CY: Allergy and parasites reevaluated: wide-scale induction of chronic urticaria by the ubiquitous fish-nematode Anisakis simplex in an endemic region, *Allergol Immunopathol*, 2005; 33: 31-37.
- K12) Abdou AG, Elshayeb EI, Farag AG, Elnaidany NF: Helicobacter pylori infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies, *Int J Dermatol*, 2009; 48: 464-469.
- K13) Daschner A, De Frutos C, Valls A, Vega F: Anisakis simplex sensitization-associated urticaria: short-lived immediate type or prolonged acute urticaria, *Arch Dermatol Res*, 2010; 302: 625-629.
- K14) Akelma AZ, Cizmecci MN, Mete E, Tufan N, Bozkurt B: A neglected cause for chronic spontaneous urticaria in children: Helicobacter pylori, *Allergol Immunopathol*, 2015; 43: 259-263.

II. 治療

1. 外用療法

CQ4: ステロイド外用薬は蕁麻疹の症状出現を抑制するために有効か

推奨文: ストロンゲストのステロイド外用薬を10日間以上塗布すると、その部位では膨疹出現が抑制され

ることを期待し得るが、副作用の可能性を考慮すると一般的な蕁麻疹の治療法としては推奨されない。

推奨度 2, エビデンスレベル B~C

解説: アトピー疾患歴の無い21人の被験者に10日間プロピオン酸クロベタゾール(0.05%)を2回/日、1回/日、または1回/隔日外用し、各部位にヒスタミンのプリックテストを行ったところ、外用頻度に応じて膨疹の大きさが縮小したとの報告がある¹¹³⁾。また、この報告では11人に対して1週間連日1回/日外用した後、さらに1週間連日1回/日外用した場合と1回/隔日に外用回数を減らした場合を比較すると、2週間続けて連日外用した群の方が有効であったことも記載されている¹¹³⁾。その他、26人の遅延性圧蕁麻疹患者にプロピオン酸クロベタゾール(発泡剤)を4週間にわたり2回/日外用した二重盲検ランダム化比較試験では、膨疹出現面積、および浮腫、痒みスコアが有意に減少した¹¹⁴⁾。これらより、ストロンゲストクラスのステロイド外用薬を頻回かつ継続的に外用することで、少なくとも一部の蕁麻疹の症状を軽減することは期待し得る。しかし、塗布が必要な範囲、使用期間、および副作用のリスクを踏まえると臨床的な有用性は低く、広い範囲に皮疹が出没する一般的な蕁麻疹の治療法としては推奨されない。なお、既に出現した膨疹に外用することでその消退を早めるというエビデンスはない。

文献

- 113) Narasimha SK, Srinivas CR, Mathew AC: Effect of topical corticosteroid application frequency on histamine-induced wheals, *Int J Dermatol*, 2005; 44: 425-427.
- 114) Vena GA, Cassano N, D'Argento V, Milani M: Clobetasol propionate 0.05% in a novel foam formulation is safe and effective in the short-term treatment of patients with delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Br J Dermatol*, 2006; 154: 353-356.

CQ5: 既に出現した膨疹の痒みに局所の冷却、石炭酸亜鉛華リニメント、抗ヒスタミン薬含有軟膏、クロタミトン軟膏の外用は症状軽減に役立つか

推奨文: 蕁麻疹の痒みを軽減するために、これらの治療は試みても良い。

推奨度 2, エビデンスレベル C

解説: 局所の冷却、石炭酸亜鉛華リニメント、抗ヒスタミン薬含有軟膏、クロタミトン軟膏の外用の有効

性については、蕁麻疹の痒みに有効であることを示すレベルの強いエビデンスはない。しかし、これらの治療、特に冷却は、古くより経験的に痒みの軽減に有効であることが知られている^{115)~118)}。よって現時点ではこれらの治療法を試みることの意義は否定できない。

文献

- 115) 矢村卓三, 山崎玲子: 蕁麻疹, 現代皮膚科学体系, 13, 東京, 中山書店, 1980, 201-276.
- 116) Henz BM, Zuberbier T, Monroe E: Urticaria therapy, In: Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E. eds: *Urticaria*, Berlin Heidelberg New York, Springer, 1998, 161-181.
- 117) 室田浩之: 塗り薬は効くのか? 秀 道広, 宮地良樹: じんましん最前線, 東京, メディカルレビュー社, 2007, 142.
- 118) Grattan CE, Humphreys F: British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee: Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children, *Br J Dermatol*, 2007; 157: 1116-1123.

2. 小児と妊産婦の治療

CQ6: 小児にも成人と同様の治療を行って良いか

推奨文: 基本的には成人のガイドラインに準じて治療を行う。ただし、小児では成人に比べて各種治療薬のエビデンスが乏しく、特に抗ヒスタミン薬の増量やステロイドの使用については十分その安全性を考慮する必要がある。

推奨度 1, エビデンスレベル C

解説: 現時点で小児に限定されたガイドラインは存在せず、抗ヒスタミン薬の増量に関するエビデンスもない。しかし、小児特有の留意点はいくつか報告されており、薬物治療では成人以上の安全性への配慮が必要である。また、成人に比べて自己炎症性症候群、感染症に伴う蕁麻疹、コリン性蕁麻疹などが多く、病型を意識した検査には一定の有用性がある。よって、我が国における小児の蕁麻疹に対する薬物治療は第2世代の非鎮静性の抗ヒスタミン薬の至適用量を基本とし、コントロールが難しい症例では、効果と危険性のバランスを考えつつ、慎重に成人の蕁麻疹に対する治療アルゴリズムを適用する。ただしステロイドの内服は、副作用のリスクを考え、使用する場合も3~7日間の短期間のみとすることが望ましい。

EBM: 2018年5月に検索、PubMed・Cochrane library・医学中央雑誌を使用した。まずPubMedで urticaria AND treatment AND children (limits:

humans) により検索したところ2,009件が抽出され、これにsystematic reviewをかけたところ59件が該当した。小児に限定されたreviewとしては2件あった¹¹⁹⁾¹²⁰⁾。それぞれ2005年から2016年7月¹¹⁹⁾、2007年から2017年10月まで¹²⁰⁾の無作為化比較試験、非無作為化試験、前後比較試験、観察研究を対象にレビューが行われていた。それ以降2018年5月までの試験を検索したが、目的に合う文献は見つからなかった。12歳未満を対象とした試験では第2世代抗ヒスタミン薬であるビラスチン、ルパタジン、レボセチリジンがそれぞれ1試験のみであったが、それぞれ標準用量で有効で、問題となる有害事象は報告されていなかった。オマリズマブ、シクロスポリンの試験は成人を対象とした試験に12歳以上の思春期年齢を一部含むものであった。オマリズマブの試験に関して、思春期年齢群の患者背景は成人群と異なるとの報告があったが、症例数が少なく、評価は困難であった¹²¹⁾。

次にCochrane libraryで, urticaria AND treatment AND childrenにより検索したところCochrane Reviewsは3件が抽出されたが、蕁麻疹に対する治療についての文献はなかった。

最後に医学中央雑誌で、蕁麻疹 and 治療 and 小児により検索したところ577件が抽出され、これにランダム化比較試験と追加して検索すると9件が抽出された。蕁麻疹に対する治療はデスロラタジンとオマリズマブのプラセボ対照無作為化比較試験がそれぞれ1件であったが、主に成人が対象で12歳以上の思春期年齢が一部に含まれるのみであった。

以上より、小児に限定した治療ガイドラインは存在せず、またRCTでも抗ヒスタミン薬以外で対象が小児のみに限定されたものは少なく、エビデンスレベルの判断は難しい。そのため小児特有の対応を念頭に置きつつ治療に当たることが肝要である。

文献

- 119) Cornillier H, Giraudeau B, Munck S, et al: Chronic spontaneous urticaria in children-a systematic review on interventions and comorbidities, *Pediatr Allergy Immunol*, 2018; 29: 303-310.
- 120) Ben-Shoshan M, Grattan CE: Management of Pediatric Urticaria with Review of the Literature on Chronic Spontaneous Urticaria in Children, *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018. In press.
- 121) Goldstein S, Gabriel S, Kianifard F, Ortiz B, Skoner DP: Clinical features of adolescents with chronic idiopathic or spontaneous urticaria: Review of omalizumab clinical tri-

als, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017; 118: 500-504.

CQ7：妊婦に抗ヒスタミン薬を使用して良いか

推奨文：妊婦，特に器官形成期である妊娠初期（受精後19日目から妊娠4カ月（15週末）頃）には使用しないことが望ましい。ただし，治療上の有益性が危険性を上回ると判断され，かつ十分な説明と同意がなされた場合には投与してもよい。

推奨度 2，エビデンスレベル：B

解説：2014年の妊娠中と妊娠後に行われたインタビューによる前向きコホート研究^{K7)}では，妊娠初期にセチリジンを内服した妊婦群78例，中期～後期に同薬を内服した妊婦群56例，妊娠中に催奇性のないことが判明している薬剤を内服した妊婦群134例の3群間で，生産率，流産率，妊娠中断率，死産，児の奇形，出生体重，在胎月齢，早産率，帝王切開率などに有意差はなかった。同論文で同時に実施されたMeta-Analysisでは，ヒドロキシジンとセチリジンの併用，プロメタジン，ロラタジンで先天性奇形の出現率が有意に高かったが，これらの使用群における喘息合併が高率であった影響が示唆されている。他はいずれの調査項目でも抗ヒスタミン薬に有意の危険性は見出されなかった。

妊娠中の抗ヒスタミン薬の使用と先天性欠損・奇形の関連性に関する7,670論文のうち，方法の適切性と信頼性が高いと思われる31件のコホート研究と23件のケースコントロール研究を抽出した2014年のシステマティックレビュー^{K8)}によると，ほとんどの報告は抗ヒスタミン薬と欠損・奇形の関係を否定している。ただし，2つのコホート研究で，プロメタジンとロラタジンによる先天性脱臼の頻度が高く，7つのケースコントロール研究では，クロルフェニラミン（目・耳欠損，二分脊椎，口唇裂・口蓋裂），クレマスチン（二分脊椎，口唇裂・口蓋裂），ジフェンヒドラミン（神経管欠損，二分脊椎，口唇裂・口蓋裂，四肢欠損，頭蓋骨癒合，胃破裂），ヒドロキシジン（心房中隔欠損），プロメタジン（神経管欠損，二分脊椎，心室・心房中隔欠損），ロラタジン（尿道下裂，四肢欠損）などのオッズ比が高かった。

このように，抗ヒスタミン薬の使用が妊婦に対して危険であるという明らかな証拠はないが，積極的に安全性を述べるには調査例数の蓄積が不十分で，2016年の時点では本邦の抗ヒスタミン薬の添付文書はいずれも妊婦に対する危険性を否定していない。また，2014

年12月4日に発表された米国FDA（U. S. Food and Drug Administration）の勧告（<http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/labeling/ucm093307.htm>）の中で，薬剤胎児危険度分類（pregnancy category）を表すA, B, C, D, Xを撤廃した根拠は，同分類が誤って解釈・使用され，同分類にもとづいて安易に処方上の判断が行われているとの懸念からであり，薬剤胎児危険度に関する表示を分類形式から記述形式に改めることにより，分類の根拠となった情報を十分に理解した上での処方判断を目指したものである。出産経過や児の異常は，薬剤投与の有無にかかわらず常にある頻度で発生することを考慮し，抗ヒスタミン薬が必要な場合は十分な説明と同意を得た上で使用することが望ましい。

文献

文献K7)，K8)の内容は構造化抄録リスト2-3を参照

K7) Etwel F, Djokanovic N, Moretti ME, et al: The fetal safety of cetirizine: an observational cohort study and meta-analysis, *J Obstet Gynaecol*, 2014; 34: 392-399.

K8) Gilboa SM, Ailes EC, Rai RP, et al: Honein MA. Antihistamines and birth defects: a systematic review of the literature, *Expert Opin Drug Saf*, 2014; 13: 1667-1698.

CQ8：授乳婦に抗ヒスタミン薬を使用して良いか

推奨文：体内に吸収された抗ヒスタミン薬は乳汁中にも移行するので，授乳中は使用しないことが望ましい。しかし，経口抗ヒスタミン薬が母乳中に移行する量は非常に少ないと考えられ，使用するか否かはリスクと有用性を踏まえて判断する。

推奨度 2，エビデンスレベル C

解説：ほとんどすべての抗ヒスタミン薬は乳汁中に移行するので，授乳婦が抗ヒスタミン薬を内服すると児に間接的に投与されることになる。そのため，授乳中は抗ヒスタミン薬を内服しないか，抗ヒスタミン薬の使用が優先される場合は授乳を止めることが望ましい。ただし，母乳を介して児にもたらされる抗ヒスタミン薬は量的にわずかで，ロラタジンの乳汁中への移行は0.019%^{K3)}，また，テルフェナジン（体内でフェキソフェナジンに変換される。我が国では2001年に販売中止された）については通常量の内服により母乳に検出される量が児に影響をもたらずレベルよりはるかに低い^{K1)}ことが報告されている。従って，特に乳児へ直接投与可能な薬剤については健康被害が生じる可能性はほとんどないと考えられる^{K4)}。具体的な抗ヒスタミン薬の選択については，国立成育医療センター妊娠と

薬情報センターのホームページ (http://www.ncchd.go.jp/kusuri_index.html) を参照する。

文献

- 文献 K1), K3), K4) の内容は構造化抄録リスト 2-4 を参照
- K1) Lucas BD Jr, Purdy CY, Scarim SK, et al: Terfenadine pharmacokinetics in breast milk in lactating women, *Clin Pharmacol Ther*, 1995; 57: 398-402.
- K3) Hilbert J, Radwanski E, Affrime MB, et al: Excretion of loratadine in human breast milk, *J Clin Pharmacol*, 1988; 28: 234-239.
- K4) Spencer JP, Gonzalez LS 3rd, Barnhart DJ, et al: Medications in the breast-feeding mother, *Am Fam Physician*, 2001; 64: 119-126.

3. 急性蕁麻疹の治療

CQ9：急性蕁麻疹にステロイドは有効か

推奨文：体表の30%以上が搔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よい。

推奨度 2, エビデンスレベル C

解説：抗ヒスタミン薬のみで十分な効果が得られない急性蕁麻疹に対し、ステロイドの全身投与を併用すると皮疹の出現を抑制できることは広く知られている¹²²⁾。海外における成人の急性蕁麻疹患者 140 名を対象とし、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬（抗ヒスタミン薬）とヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬（H₂ 拮抗薬）を併用した患者群より、その 2 剤にさらにステロイド（デキサメタゾン）を追加した患者群の方が、効果発現までの時間短縮および症状軽減に有用であったとする報告がある¹²³⁾。また、小児例 1,075 例の後ろ向き検討で、ステロイド経口剤単独あるいは注射剤単独よりも、両者を組み合わせた例の方が急性蕁麻疹の病悩期間が短かったとの報告¹²⁴⁾がある。ただしその報告では経過の違いが治療の違いによる結果としてもたらされたものか否かは分からないと考察されている。この他、無治療の急性蕁麻疹患者を、ロラタジンのみで治療した 44 名と、3 日間プレドニゾロン 50 mg を投与した後にロラタジンに変更した 65 名について治癒までの日数を比較した検討¹²⁵⁾があり、初期にプレドニゾロンを投与した群ではロラタジン投与群に比較して 3 日目および 7 日目までの治癒率が高かったと報告されている。ただし、この報告ではいずれの群も 21 日目までに

はすべての症例が治癒したが、実地診療では抗ヒスタミン薬とステロイドを併用しても短期間には治癒しない急性蕁麻疹の例は少なくない。また、急性蕁麻疹に対し、レボセチリジン単独で治療した場合と、レボセチリジンにプレドニゾロンを併用して治療した場合を比較したところ、併用のメリットがなかったとする報告もみられる¹²⁶⁾。特にステロイドを併用しても数日以内の効果が得られない場合や、効果が得られても 1 カ月以内に中止ないし漸減できない場合は投与が長期におよぶ可能性が高く、様々な副作用が出現する可能性も高まる。そのため、ステロイドの使用は効果と副作用のバランスを十分勘案し、治療が長期に及ぶことが予想される場合は適宜他の薬剤へ変更するか中止する。なお上記推奨文に示した重症度は本ガイドライン作成委員会による暫定的な目安であり、使用するステロイドの量や他の併用薬の内容とともに個々の症例の事情に合わせて判断することが肝要である。

文献

- 122) Pollack CV Jr, Romano TJ: Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone, *Ann Emerg Med*, 1995; 26: 547-551.
- 123) Bukhari AAS, Khokhar GN, Lakho GR, et al: Comparative efficacy of H1 blocker, H2 blocker, and corticosteroid individually and in combination in resolution of sign and symptoms of acute urticaria, *Medical Forum Monthly*, 2014; 25: 50-53.
- 124) Lin YR, Liu TH, Wu TK, et al: Predictive factors of the duration of a first-attack acute urticaria in children, *Am J Emerg Med*, 2011; 29: 883-889.
- 125) Zuberbier T: Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness, *Acta Derm Venereol*, 1996; 76: 295-297.
- 126) Barniol C, Dehours E, Mallet J, et al: Levocetirizine and prednisone are not superior to levocetirizine alone for the treatment of acute urticaria: A randomized double-blind clinical trial, *Ann Emerg Med*, 2018; 71: 125-131.

CQ10：急性蕁麻疹に抗生物質は有効か

推奨文：抗ヒスタミン薬のみでは効果不十分な急性蕁麻疹で、特に発熱、咳嗽、リンパ節腫脹、白血球増多、CRP 上昇等の感染症状を伴う場合は抗生物質の併用を試みても良い。

推奨度 2, エビデンスレベル C

解説：2018 年 3 月現在までに報告されている論文について、PubMed から検索式“(acute urticaria) AND treatment AND infections Not(drug allergy) (Limit: English)”を用いて検索すると、96 文献が抽出され、

目的に合う文献が3件見つかった。同様に Cochrane library から検索を行ったが、目的に合う文献は見つからなかった。我が国の文献については、医学中央雑誌から“(急性感染性蕁麻疹 OR 急性蕁麻疹) AND (抗細菌剤 or 抗生剤)”で17件が抽出され、目的の文献が3件見つかった。感染は、蕁麻疹の悪化因子として知られており、特に急性蕁麻疹では感染症に続いて発症する例が少なくないといえる^{127)~129)}。また抗ヒスタミン薬、ステロイドの全身投与に抵抗し、発熱、白血球増多、CRPの上昇などの感染症状を伴う急性蕁麻疹の中にはペニシリン系またはセフェム系の抗生物質の内服が奏効する例もある^{128)~131)}。咳嗽を伴いマイコプラズマ感染症が疑われる場合は、テトラサイクリンかマクロライド系抗生剤が奏功することがある¹²⁹⁾。ただし、蕁麻疹に伴う感染症の原因としては細菌の他、ウイルス、真菌などの可能性もあり¹²⁸⁾¹²⁹⁾¹³²⁾、蕁麻疹における白血球増多とCRPの軽度上昇は必ずしも細菌感染症の合併を意味しない¹³²⁾。そのため、具体的な対策内容は症例毎に検討することが必要である。

文献

- 127) Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A: Urticaria and infections, *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2009; 5: 10.
 128) 多田譲二: 微生物と蕁麻疹, *MB Derma*, 2002; 64: 72-75.
 129) 角田孝彦: 急性感染性蕁麻疹, *日皮会誌*, 2015; 125: 1215-1219.
 130) Sakurai M, Oba M, Matsumoto K, Tokura Y, Furukawa F, Takigawa M: Acute infectious urticaria: clinical and laboratory analysis in nineteen patients, *J Dermatol*, 2000; 27: 87-93.
 131) Schuller DE, Elvey SM: Acute urticaria associated with streptococcal infection, *Pediatrics*, 1980; 65: 592-596.
 132) 塩原哲夫: 急性蕁麻疹への対応, *MB Derma*, 2005; 105: 29-34.

4. 慢性蕁麻疹の治療

CQ11: 慢性蕁麻疹に抗ヒスタミン薬の増量は有効か

推奨文: 通常量の抗ヒスタミン薬で十分な効果が得られない慢性蕁麻疹に対し、鎮静性の低い抗ヒスタミン薬の増量は試みてよい。

推奨度 2, エビデンスレベル B

解説: 通常量(添付文書に記載された用量)の抗ヒスタミン薬で十分な効果が得られない慢性蕁麻疹に対して、同じ薬剤の内服量を増量することでより高い効

果が認められることは経験的に知られている。しかし、セチリジン 10 mg で十分な効果が得られなかった慢性蕁麻疹患者 21 例を対象としたランダム化比較試験により、セチリジン 20 mg への増量の有効性を示した報告^{K2)}やレボセチリジン、デスロラタジンの増量が有効であったという報告^{K3)}、通常量で治療抵抗性の慢性蕁麻疹に対し 2 倍量に増量した患者の 40%、4 倍量に増量した患者の 54% が症状が著明に改善したという報告^{K5)}がある一方、セチリジンを 30 mg まで増量しても有効例は 22 例中 1 例しかなかったとの症例集積研究^{K4)}も報告されている。そのため、抗ヒスタミン薬の増量については対象症例により有効性が異なることも考えられ、また有害事象出現の可能性が増大することについても注意が必要である。なお、2018年に発表された蕁麻疹の国際ガイドライン¹³³⁾では、難治性の慢性蕁麻疹に対して非鎮静性の経口抗ヒスタミン薬を最大 4 倍量まで増量することが推奨されている。また、我が国では塩酸エピナスチンやベポタスチンベシル酸塩の増量効果を示した症例集積研究がある^{K1)~K6)}。慢性蕁麻疹に対する増量の効果を調べたメタアナリシスによると、通常量と比較して増量することで膨疹の数に有意な差はなかったが、痒痒の著明な改善を認めたと報告されている^{K7)}。今後、これらの結果がすべての抗ヒスタミン薬に敷衍化できるかということについてはさらなる検証が必要であるが、他の治療と比較した場合の安全性や費用等も考慮し、通常量で効果不十分な症例に対しては 2 倍までの抗ヒスタミン薬の増量は試みてよい治療法と考えられる。なお、添付文書上増量が認められていない薬剤もあり、薬剤の選択には注意が必要である。

文献

文献 K1)~K7) の内容は構造化抄録リスト 2-5 を参照

- K1) 古川福実, 太田智秋, 金内日出男: 掻痒性皮膚疾患に対する塩酸エピナスチン増量投与の有効性と安全性の検討, *日皮アレルギー誌*, 2006; 14: 97-102.
 K2) Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S, Takahagi S, Niimi N, Hide M: Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients, *Br J Dermatol*, 2007; 157: 803-804.
 K3) Asero R: Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses, *Clin Exp Dermatol*, 2007; 32: 34-38.
 K4) Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al: The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticarial, *J*

- Allergy Clin Immunol*, 2010; 125: 676–682.
- K5) Weller K, Ziege C, Staubach P, et al: H1-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects—a retrospective survey study, *PLoS One*, 2011; 6: e23931.
- K6) 川島 眞, 古江増隆, 秀 道広, 佐藤伸一, 宮地良樹: 慢性蕁麻疹における標準治療不応例に対するベポタスチンベシル酸塩増量の有用性の検討 (UPDATE trial), *臨床医薬*, 2013; 29: 1057–1070.
- K7) Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, Guillén-Grima F, Ferrer M: Up-dosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: A systematic review and meta-analysis, *Br J Dermatol*, 2016; 175: 1153–1165.
- 133) Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al: The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2017 revision and update, *Allergy*, 2018. [Epub ahead of print].
- H2-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the H1-antagonists hydroxyzine and cetirizine in patients with chronic urticarial, *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 95: 685–693.
- K4) Paul E, Bödeker RH: Treatment of chronic urticarial with terfenadine and ranitidine. A randomized double blind study in 45 patients, *Eur J Clin Pharmacol*, 1986; 31: 277–280.
- K5) Commens CA, Greaves MW: Cimetidine in chronic idiopathic urticaria: a randomized double-blind study, *Br J Dermatol*, 1978; 99: 675–679.
- K6) Cook LJ, Shuster S: Lack of effect of cimetidine in chronic-idiopathic urticarial, *Acta Derm Venereol*, 1983; 63: 265–267.
- K7) Ogawa Y, Ichinokawa Y, Hiruma M, et al: Retrospective cohort study on combination therapy with the histamine H2-receptor antagonist lafutidine for antihistamine-resistant chronic urticaria, *J Dermatolog Treat*, 2013; 24: 463–465.
- K8) Guevara-Gutierrez E, Bonilla-Lopez S, Hernández-Arana S, Tlacuilo-Parra A: Safety and efficacy of cetirizine versus cetirizine plus ranitidine in chronic urticaria: Double-blind randomized placebo-controlled study, *J Dermatolog Treat*, 2015; 26: 548–550.

CQ12：慢性蕁麻疹に H2 拮抗薬の併用は有効か

推奨文：抗ヒスタミン薬のみでは効果不十分な慢性蕁麻疹に対し、抗ヒスタミン薬と H2 拮抗薬の併用は試みても良い。

推奨度 2, エビデンスレベル B

解説：慢性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬と H₂ 拮抗薬の併用効果については、H₂ 拮抗薬として主としてシメチジンを使用した複数の二重盲検ランダム化比較試験とラニチジンを使用した二重盲検ランダム化比較試験がある。しかし、抗ヒスタミン薬に H₂ 拮抗薬を併用すると抗ヒスタミン薬単独の場合に比べて有意に高い効果があるという報告^{K1)K2)K4)}と、併用の効果はないという報告^{K3)K5)K6)K8)}があり、今後、使用する抗ヒスタミン薬の種類や患者背景などの条件を揃えてさらなる検討が求められる。また、抗ヒスタミン薬に抵抗性の慢性蕁麻疹においてラフチジンの追加が有効であったとする後ろ向き症例集積研究の報告がある^{K7)}。そのため、当面は、抗ヒスタミン薬単独で効果不十分である場合には H2 拮抗薬の併用は試みても良いと考えられる。

文献

文献は構造化抄録リスト 3-1 を参照

- K1) Monroe EW, Cohen SH, Kalbfleisch J, et al: Combined H1 and H2 antihistamine therapy in chronic urticarial, *Arch Dermatol*, 1981; 117: 404–407.
- K2) Bleehen SS, Thomas SE, Greaves MW, et al: Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multicentre randomized double-blind study, *Br J Dermatol*, 1987; 117: 81–88.
- K3) Simons FE, Sussman GL, Simons KJ: Effect of the

CQ13：慢性蕁麻疹に抗ロイコトリエン薬の併用は有効か

推奨文：抗ヒスタミン薬のみでは効果不十分な慢性蕁麻疹では、抗ヒスタミン薬と抗ロイコトリエン薬の併用を試みてもよい。

推奨度 2 エビデンスレベル：B

解説：慢性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬と抗ロイコトリエン薬の併用については、デスロラタジンとモンテルカストの併用がデスロラタジン単独使用に比し効果が高いという報告（二重盲検ランダム化比較試験^{K3)}と、中等度の慢性蕁麻疹を対象とした検討で効果に差がないとする報告（二重盲検ランダム化比較試験^{K4)}がある^{K4)}。対象を抗ヒスタミン薬で効果不十分な慢性蕁麻疹とした試験では、モンテルカストを併用した約半数の症例に効果があったという報告（オープン試験^{K6)}や、セチリジンとモンテルカストの併用がセチリジン単独より有意に効果が高いという報告（一重盲検クロスオーバー比較試験^{K2)}、抗ヒスタミン薬に抵抗性の重症度が高い一部の症例で抗ロイコトリエン薬併用が有効であったとする報告（二重盲検クロスオーバー比較試験^{K8)}がある一方、セチリジンにザフィルルカストを併用しても有意な効果はないという報告（二重盲検ランダム化比較試験^{K5)}もある^{K5)}。さらに、自己血清皮内テスト陽性群に限りセチリジンとザフィルルカス

トの併用効果があるという報告^{K5)}や、アスピリン不耐症による蕁麻疹に対するモンテルカスト単独の有効性の報告^{K14)}もある。また、抗ヒスタミン薬、H2拮抗薬、抗ロイコトリエン薬のうち2剤を併用しても効果が乏しい場合に、これら3剤すべてを併用すると有効であるとする報告（一重盲検ランダム化比較試験^{K10)}がある。また、抗ヒスタミン薬、H2拮抗薬に抗ロイコトリエン薬を追加すると約半数の症例で有効であったとする報告（症例集積研究^{K9)}もあるが、有効であることを予測する臨床的特徴や検査上の指標は明らかではなかった。最近のシステマティックレビュー^{K7)K11)K12)}では、抗ロイコトリエン薬単独では慢性蕁麻疹の制御に有用とは言えないが、抗ヒスタミン薬に併用することで抗ヒスタミン薬単独よりも効果が期待できる可能性があるとされている。このように、現時点ではすべての慢性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬と抗ロイコトリエン薬の併用効果を論ずることは困難であるが、抗ヒスタミン薬の効果が不十分な慢性蕁麻疹の中には、抗ロイコトリエン薬が有効な一群は存在すると考えられる。

文献

文献 K1)～K13) の内容は構造化抄録リスト 3-2 を参照

- K1) Wan KS: Efficacy of leukotriene receptor antagonist with an anti-H1 receptor antagonist for treatment of chronic idiopathic urticaria, *J Dermatolog Treat*, 2009; 20: 194-197.
- K2) Erbagci Z: The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study, *J Allergy Clin Immunol*, 2002; 110: 484-488.
- K3) Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, et al: Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Clin Exp Allergy*, 2004; 34: 1401-1407.
- K4) Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al: Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria, *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 114: 619-625.
- K5) Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA: The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results, *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113: 134-140.
- K6) Sanada S, Tanaka T, Kameyoshi Y, et al: The effectiveness of montelukast for the treatment of antihistamine-resistant chronic urticaria, *Arch Dermatol Res*, 2005; 297: 134-138.
- K7) Di Lorenzo G, D'Alcamo A, Rizzo M, et al: Leukotriene

receptor antagonists in monotherapy or in combination with antihistamines in the treatment of chronic urticaria: a systematic review, *J Asthma Allergy*, 2008; 2: 9-16.

- K8) Kosnik M, Subic T: Add-on montelukast in antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria, *Respir Med*, 2011; 105 suppl 1: S84-88.
- K9) Khan S, Lynch N: Efficacy of montelukast as added therapy in patients with chronic idiopathic urticaria, *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2012; 11: 235-243.
- K10) Wan KS, Chang YS: Efficacy of leukotriene receptor antagonist with anti-H1 receptor antagonist plus anti-H2 receptor antagonist for treatment of redractory chronic idiopathic urticaria, *J Dermatolog Treat*, 2014; 25: 459-461.
- K11) de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, et al: Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review, *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2014; doi: 10.1186/1710-1492-10-24. eCollection 2014
- K12) Mitchell S, Balp MM, Samuel M, et al: Systemic review of treatments for chronic spontaneous urticaria with inadequate response to licensed first-line treatments, *Int J Dermatol*, 2015; 54: 1088-1104.
- K13) Sarkar TK, Sil A, Pal S, et al: Effectiveness and safety of levocetirizine 10mg versus a combination of levocetirizine 5mg and montelukast 10mg in chronic urticaria resistant to levocetirizine 5mg: A double-blind, randomized, controlled trial, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2017; 83: 561-568.
- K14) Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R: Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid, *Clin Exp Allergy*, 2001; 31: 1607-1614.

CQ14：慢性蕁麻疹にジアフェニルスルフォンの併用は有効か

推奨文：抗ヒスタミン薬のみでは効果不十分な慢性蕁麻疹に対し、抗ヒスタミン薬とジアフェニルスルフォンの併用は難治例に限り試みてよい。

推奨度 2, エビデンスレベル B

解説：慢性蕁麻疹を対象として、抗ヒスタミン薬とジアフェニルスルフォンを併用した群では抗ヒスタミン薬単独群に比し効果が高いとする非盲検化試験の報告^{K1)K2)}と二重盲検ランダム化比較試験^{K3)}がある。なお、ジアフェニルスルフォンの内服中は発熱、紅斑、落屑、貧血、肝機能障害などを来す、いわゆる DDS 症候群（薬剤性過敏症症候群¹³⁴⁾）を生じることがあるので、十分な観察と定期的な血液検査を行う。

文献

文献 K1)～K3) の内容は構造化抄録リスト 3-3 を参照

- K1) Cassano N, D'Argento V, Filotico R, Vena GA: Low-dose dapsone in chronic idiopathic urticaria: preliminary results of an open study, *Acta Derm Venereol*, 2005; 85: 254-255.
- K2) Engin B, Ozdemir M: Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapsone plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008; 22: 481-486.
- K3) Morgan M, Cooke A, Rogers L, Adams-Huet B, Khan DA: Double-blind placebo-controlled trial of dapsone in antihistamine refractory chronic idiopathic urticaria, *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014; 2: 601-606.
- 134) 橋本公二: 話題の感染症 薬剤性過敏症候群とヒトヘルペスウイルス 6, *Modern Media*, 2010; 56: 305-310.

CQ15: 慢性蕁麻疹にグリチルリチン製剤の併用は有効か

推奨文: 抗ヒスタミン薬のみでは効果不十分な慢性蕁麻疹に対し、抗ヒスタミン薬とグリチルリチン製剤の併用は試みてよい。

推奨度 2, エビデンスレベル B~C

解説: 慢性蕁麻疹を対象として、抗ヒスタミン薬とグリチルリチン製剤を併用した群では抗ヒスタミン薬単独群に対し効果が高いとする非盲検化試験の報告がある^{K5)}。また、慢性蕁麻疹にグリチルリチン製剤を投与し、30~40%の症例に効果がみられたとする複数の症例集積研究がある。抗ヒスタミン薬で効果不十分な慢性蕁麻疹に対し、グリチルリチン製剤の併用を試みても良いと考えられる(構造化抄録リスト 3-4 参照)。

文献

- K5) Zhang Y, Shang T: Observation of therapeutic effect of mizolastine combined with compound glycyrrhizin in chronic idiopathic urticaria, *J Clin Dermatol (Chinese)*, 2012; 41: 695-698.

CQ16: 慢性蕁麻疹にワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液の併用は有効か

推奨文: 抗ヒスタミン薬のみで効果不十分な慢性蕁麻疹に対し、抗ヒスタミン薬とワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液(注射)の併用は難治例に限り試みてよい。

推奨度 2, エビデンスレベル C

解説: 慢性蕁麻疹を対象に対し、抗ヒスタミン薬とワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液の注射の併用効果を直接比較した報告はないが、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液を注射すると抗ヒスタ

ミン薬を単独で使用した場合より効果が高い傾向があるとする二重盲検ランダム化比較試験の報告がある^{K1)}。また、慢性蕁麻疹を対象として抗ヒスタミン薬とワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液併用の効果をみた複数の症例集積研究があり、70 から 100% の改善効果があったとする弱いエビデンスがある^{K2)~K4)}。

文献

文献 K1)~K4) の内容は構造化抄録リスト 3-5 を参照

- K1) ノイロトロピン研究班: 二重盲検法によるノイロトロピンの止痒効果の検討—慢性蕁麻疹, 湿疹・皮膚炎群を対象として—, *西日皮*, 1979; 41: 552-559.
- K2) 竹村 司, 大熊一朝, 高田任康: 種々の皮膚疾患に対するノイロトロピン®特号の止痒効果, *基礎と臨床*, 1982; 16: 379-386.
- K3) 佐久間満里子, 飯島茂子, 星野 稔, 堀内早苗, 内藤琇一, 上野賢一: ノイロトロピン特号 3cc の止痒効果の検討, *皮膚科紀要*, 1989; 84: 289-293.
- K4) 増子倫樹, 池田和人, 山口茂光ほか: 各種そう痒性皮膚疾患に対するノイロトロピン®特号 3cc の止痒効果の検討, *新薬と臨床*, 1991; 38: 93-100.

CQ17: 慢性蕁麻疹にトラネキサム酸の併用は有効か

推奨文: 抗ヒスタミン薬のみでは効果不十分な慢性蕁麻疹に対し、抗ヒスタミン薬とトラネキサム酸の併用は難治例に限り試みてよい。

推奨度 2, エビデンスレベル B

解説: 慢性蕁麻疹に対するトラネキサム酸の治療効果については、トラネキサム酸単独の効果を否定する二重盲検ランダム比較試験の報告がある^{K1)}。しかし、抗ヒスタミン薬との併用効果についての文献はなく、さらに最近、抗ヒスタミン薬とステロイドの双方に抵抗性を示す慢性蕁麻疹患者に対してトラネキサム酸とヘパリンの併用療法を行い、8 例中 5 例で有効であったとの報告がある^{K2)}。この報告では、抗ヒスタミン薬併用は患者に一任されており、治療効果が期待できる背景因子として血漿 D-dimer 高値が推察されている。したがって、少なくとも現段階では慢性蕁麻疹に抗ヒスタミン薬とトラネキサム酸を併用することの有効性を支持する根拠は十分でないが、効果を否定する積極的なエビデンスはなく、副作用のリスクが低いことなども勘案し、難治例に限り使用しても良い。その適応や具体的な投与方法については、今後さらなる検証が必要である。

文献

文献 K1), K2) の内容は構造化抄録リスト 3-6 を参照

- K1) Laurberg G: Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study, *Acta Derm Venereol*, 1977; 57: 369-370.
- K2) Asero R, Tedeschi A, Cugno M: Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study, *Int Arch Allergy Immunol*, 2010; 152: 384-389.

CQ18：慢性蕁麻疹に漢方薬の併用は有効か

推奨文：抗ヒスタミン薬のみでは効果不十分な慢性蕁麻疹に対し、抗ヒスタミン薬と漢方薬の併用は他に適当な治療法のない難治例に限り試みてよい。

推奨度 2, エビデンスレベル C

解説：慢性蕁麻疹の漢方薬による治療については、有効性を示唆する対象群を伴わない研究や多数の症例報告^{K1)~K4)}と専門家の意見^{K5) K6) 135)~138)}がある。しかし、使用された漢方薬の種類は多数に及び、治療効果が漢方薬の直接的効果に起因するか否かの検証が不十分なものも多い。また、個々の症例の証にもとづいて処方内容を決定する漢方医学の立場では、慢性蕁麻疹に対して普遍的に有効性を期待し得る薬種はなく、日本東洋医学会の EBM 特別委員会から発表されている漢方治療エビデンスレポート 2013 (http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/pdf/EKATJ_Appendix_2014.pdf)でも、蕁麻疹に関する記載はない。そのため、個々の症例の証を踏まえた薬種の選択がなされる場合を除き、慢性蕁麻疹に一律に漢方薬を併用することは推奨しない。しかし、明確な有害性を示す、または積極的に効果を否定するエビデンスもないことから、他に方法がない難治例に限り試してみることも否定しない。

文献

文献 K1)~K6) の内容は構造化抄録リスト 3-8 を参照

- K1) Kim JH, Park SS: Retrospective case series on Gwakhyangjeonggi-san prescribed to patients with chronic urticaria, *Complement Ther Med*, 2015; 23: 806-809.
- K2) Kato S, Kato TA, Nishie H, et al: Successful treatment of chronic urticaria with a Japanese herbal medicine, yokukansan, *J Dermatol*, 2010; 37: 1066-1067.
- K3) 橋本喜夫：慢性蕁麻疹の漢方療法, *日本東洋医学雑誌*, 2011; 62: 256-261.
- K4) 河野吉成, 三浦於菟：安中散が有効であった慢性蕁麻疹の一例, *漢方研究*, 2011; 472: 4-7.
- K5) 猪又直子：抗ヒスタミン薬に抵抗する慢性特発性蕁麻疹の効果的対策, *Derma*, 2012; 194: 12-20.
- K6) 磯村知子：臨床 慢性蕁麻疹と漢方治療, *アレルギー・*

免疫, 2016; 23: 398-403.

- 135) 夏秋 優：慢性蕁麻疹に対する漢方治療, *MB Derma*, 2005; 105: 42-46.
- 136) 小林裕美：蕁麻疹, 水野修一：漢方内科学, 京都, メディカルビューコン, 2007, 705-705.
- 137) 二宮文乃：蕁麻疹, 皮膚疾患の漢方治療, 東京, 源草社, 2008, 139-146.
- 138) 橋本喜夫：各種皮膚疾患に対する漢方療法—病名投与法と漢方診療問診表による方剤の選択—, *皮膚科における漢方治療の現況 11*, 東京, 総合医学社, 1999, 3-27.

CQ19：慢性蕁麻疹に抗不安薬の併用は有効か

推奨文：抗ヒスタミン薬のみでは効果不十分で、心理テストで高得点を示す慢性蕁麻疹には、抗ヒスタミン薬と抗不安薬の併用を試みてよい。

推奨度 2, エビデンスレベル C

解説：心理テストで高得点を示した慢性蕁麻疹に対して、抗ヒスタミン薬と抗不安薬および抗うつ薬の併用が有効であった症例報告がある^{K1)}。その後さらに 43 例の慢性蕁麻疹患者に対して抗ヒスタミン薬と抗不安薬 (1 例は抗うつ薬併用) の併用効果を検討した非ランダム化比較試験が実施され、抗不安薬投与群のうち、特に心理テストで高得点であった患者で抗不安薬非投与群に比べて有意な症状の改善があったことが報告されている^{K2)}。

文献

文献 K1), K2) の内容は構造化抄録リスト 3-7 を参照

- K1) Dueñas-Laita A, Ruiz-Muñoz P, Armentia A, Pinacho F, Martín-Armentia B: Successful treatment of chronic drug-resistant urticaria with alprazolam, *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 123: 504-505.
- K2) Zhong J, Hu N, Du Y, Li L: Comment on the successful treatment by Dueñas-Laita et al of chronic drug-resistant urticaria with alprazolam, *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 125: 1172.

CQ20：慢性蕁麻疹の皮疹が抑制できればステロイド内服を続けてよいか

推奨文：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。

推奨度 2, エビデンスレベル C

解説：慢性蕁麻疹の中には重症かつ難治な症例があり、抗ヒスタミン薬や補助的治療薬のみでは症状をコントロールすることができず、抗ヒスタミン薬にプレドニゾロン換算量 15 mg/日までのステロイド内服を併用することでようやく皮疹を抑制できる場合もあ

る。しかしながら、慢性蕁麻疹の長期的予後に対するステロイドの治療効果に関するエビデンスはなく¹³⁹⁾、逆に蕁麻疹を遷延化させやすいとの専門家の意見¹⁴⁰⁾もある。また、長期ステロイド内服は骨粗鬆症や糖尿病、易感染性などの副作用を誘発しやすい。米国のガイドライン¹⁴¹⁾では、慢性蕁麻疹の治療ステップに含まれる薬剤としてはとりあげられておらず、ステロイド全身投与の有用性の根拠は乏しく副作用も懸念されるため、使用するにしても投与期間は1~3週間以内にとどめるべきとされている。また、国際ガイドライン¹⁴²⁾では、ステロイドは急性増悪例に使用する場合でも最大10日間とされており、やはり漫然と使用することが戒められている。よって、ステロイドを使用する場合は患者のQOLも考慮し、症状が激しい急性期に1~3週間を目安に使用してもよいが、1カ月以上減量または中止の目途が立たない場合は他の治療への変更を検討する。特に小児ではステロイドによる成長障害をきたす可能性もあり、長期的な投与は行うべきでない。また、ステロイド全身投与は、その使い方に精通した医師により、症状の程度、およびステロイドを含む各治療薬の効果と副作用の危険性を正しく評価した上で行われることが大切である。

文献

- 139) 高萩俊輔, 秀 道広: 慢性蕁麻疹にステロイド内服は適応となるか? *MB Derma*, 2009; 160: 25-32.
- 140) 西岡 清: 慢性蕁麻疹にステロイドは必要ない, *Visual Dermatology*, 2006; 5: 616-617.
- 141) Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al: The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 Update, *J Allergy Clin Immunol*, 2014; 133: 1270-1277.
- 142) Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al: The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis, and Management of Urticaria: The 2017 Revision and Update, *Allergy*, 2018. Epub ahead of print.

CQ21: 慢性蕁麻疹にシクロスポリンは有効か

推奨文: 抗ヒスタミン薬, 補助的治療薬による治療を行ってもなおQOLの障害が強い, あるいは副作用などの理由で他の方法による症状の制御が必要な場合は, シクロスポリンによる治療を行ってもよい。

推奨度 2, エビデンスレベル B

解説: 慢性蕁麻疹の一部の症例はIgE受容体, あるいはIgEに対する自己抗体を有し, その病態に自己免疫性機序が関与する。自己血清皮内テスト陽性蕁麻疹患者30例を対象とした二重盲検ランダム化比較試

験^{K1)}, 40例を対象とした症例集積研究^{K3)}, および30例を対象とした症例集積研究^{K6)}によりシクロスポリンの有効性が示されている。なお, 重症蕁麻疹患者99例を対象とした二重盲検ランダム化比較試験^{K5)}においてもシクロスポリンの有効性が示されているが, この試験では自己免疫機序の関与については検討されていない^{K5)}。また, いずれの試験も副作用として血清クレアチニン上昇や高血圧が記載され, 消化器症状, 知覚異常も副作用としてあげられている。以上より, シクロスポリンは, 免疫抑制作用, 腎機能障害, 高血圧などに注意し, 抗ヒスタミン薬を中心とした治療に抵抗性で, 特にその適用にあたり問題のない重症例では検討してもよい治療法といえる。

文献

文献は構造化抄録リスト4-1を参照

- K1) Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al: Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticarial. *Br J Dermatol*, 2000; 143: 365-372.
- K3) Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E, et al: Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation, *Allergy Asthma Proc*, 2003; 24: 285-290.
- K5) Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P; Neo-I-30 Study Group: Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebocontrolled trial, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55: 705-709.
- K6) Boubouka CD, Charissi C, Koumintzis D, Kalogeromitros D, Stavropoulos PG, Katsarou A: Treatment of autoimmune urticaria with low-dose cyclosporin A: A one-year follow-up, *Acta Derm Venereol*, 2011; 91: 50-54.

CQ22: 慢性蕁麻疹にシクロスポリン以外の免疫学的治療は有効か

推奨文: 重症難治性蕁麻疹に対し, シクロスポリン以外に免疫グロブリン静注, 血漿交換, メトトレキサート, シクロフォスファミド, タクロリムス, ミコフェノール酸モフェチルなどの免疫学的治療が奏効する可能性があるが, いずれもエビデンスレベルが低く, 現時点ではQOL障害の大きい難治例に対する試行的治療に位置づけられる。

推奨度 2, エビデンスレベル C

解説: 慢性蕁麻疹の一部には自己免疫機序が関与し, 必ずしもその検証がされていない症例も含め, 重症難治症例に対して下記のような種々の免疫学的治療が試みられている。有効例の報告もあるが, 多くは症例報告あるいは症例集積研究にとどまり, ランダム化

比較試験による有効性・安全性の検証はなされていない。さらに、メトトレキサートに関するRCTでは、慢性蕁麻疹に対する効果は否定的であった。治療に伴う負担、侵襲性を考えると、いずれも試行的治療として実施されるべきである。なお、慢性蕁麻疹の抗IgE抗体（オマリズマブ）による治療については、構造化抄録4.9とその解説を参照のこと。

免疫グロブリン静注：自己血清皮内テスト（ASST）陽性重症難治性蕁麻疹に対し、抗ヒスタミン薬に加えて免疫グロブリン0.4 g/kgを5日間投与し、10例中9例で有効であったとの報告^{K1)}、免疫グロブリン0.15 g/kgを4週毎に投与し、29例中26例で効果が見られたとの報告^{K3)}、免疫グロブリン低下のある慢性蕁麻疹/血管性浮腫患者に0.2~0.5 g/kgを1カ月毎に投与した6例全例に有効であったとする報告^{K4)}がある。一方、3例に試み、有用性は乏しかったとする報告もある^{K2)}。（構造化抄録リスト4-2）

血漿交換療法：ASST陽性重症難治性蕁麻疹8例に対し血漿交換療法が施行され、6例で有効、2例で無効であった^{K1)}。（構造化抄録リスト4-3）

メトトレキサート：ASST陽性患者7例^{K2)}、同陰性患者2例^{K1)}に試み、有効性を認めた報告がある。また、ステロイド依存性慢性蕁麻疹患者10例中8例で有効（うち4例でステロイド減量、1例でステロイド離脱）との報告がある^{K3)}。なおこの報告ではメトトレキサートの効果と自己免疫機序との関連は認められなかった。また、高用量抗ヒスタミン薬に抵抗例8例中7例に有効であったとする報告がある^{K4)}。しかし、最近報告されたRCT^{K5)}では、メトトレキサートの抗ヒスタミン薬との併用効果はプラセボと比較して認められなかった。（構造化抄録リスト4-5）

シクロフォスファミド：静注^{K1)}、経口^{K2)}シクロフォスファミドが有効であった症例の報告がある。（構造化抄録リスト4-6）

タクロリムス：重症難治性蕁麻疹19例に対し、もとの治療にタクロリムスを併用し、12例で有効であったとの報告^{K1)}がある。（構造化抄録リスト4-7）

ミコフェノール酸モフェチル：ASST陽性患者9例に投与し有効であったとの報告^{K1)}、抗ヒスタミン薬でコントロール不十分な19例中（11例が自己免疫性蕁麻疹、8例が慢性蕁麻疹）17例で有効であったとする報告^{K2)}がある。（構造化抄録リスト4-8）

文献

対応する各治療法に関する構造化抄録リスト（4-2~8）を参照
免疫グロブリン静注

- K1) O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, et al: Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticarial. *Br J Dermatol*, 1998; 138: 101-106.
- K2) Asero R: Are IVIG for chronic unremitting urticaria effective? *Allergy*, 2000; 55: 1099-1101.
- K3) Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, et al: Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticarial. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2007; 39: 237-242.
- K4) Jandus P, Hausmann O, Pichler WJ, Helbling A: Intravenous immunoglobulin in urticarial. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2013; 23: 71-73.

血漿交換療法

- K1) Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW: Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticarial. *Lancet*, 1992; 339: 1078-1080.

メトトレキサート

- K1) Gach JE, Sabroe RA, Greaves MW, Black AK: Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases. *Br J Dermatol*, 2001; 145: 340-343.
- K2) Montero Mora P, González Pérez Mdel C, Almeida Arvizu V, Matta Campos JJ: Autoimmune urticaria. Treatment with methotrexate. *Rev Alerg Mex*, 2004; 51: 167-172.
- K3) Perez A, Woods A, Grattan CE: Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticarial. *Br J Dermatol*, 2010; 162: 191-194.
- K4) Sagi L, Solomon M, Baum S, Lyakhovitsky A, Trau H, Barzilai A: Evidence for methotrexate as a useful treatment for steroid-dependent chronic urticarial. *Acta Derm Venereol*, 2011; 91: 303-306.
- K5) Sharma VK, Singh S, Ramam M, Kumawat M, Kumar R: A randomized placebo-controlled double-blind pilot study of methotrexate in the treatment of H1 antihistamine-resistant chronic spontaneous urticarial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2014; 80: 122-128.

シクロフォスファミド

- K1) Bernstein JA, Garramone SM, Lower EG: Successful treatment of autoimmune chronic idiopathic urticarial with intravenous cyclophosphamide. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002; 89: 212-214.
- K2) Asero R: Oral cyclophosphamide in a case of cyclosporine and steroid-resistant chronic urticaria showing autoreactivity on autologous serum skin testing. *Clin Exp Dermatol*, 2005; 30: 582-583.

タクロリムス

- K1) Kessel A, Bamberger E, Toubi E: Tacrolimus in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria: an open-label prospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2005; 52: 145-148.

ミコフェノール酸モフェチル

- K1) Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E, Pollack S:

Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids, *Int J Dermatol*, 2006; 45: 1224-1227.

- K2) Zimmerman AB, Berger EM, Elmariah SB, Soter NA: The use of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune and chronic idiopathic urticaria: experience in 19 patients, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 66: 767-770.

CQ23：特発性の蕁麻疹の症状消失後は一定期間抗ヒスタミン薬の内服を続ける方が良いか

推奨文：特発性の蕁麻疹では、薬物治療により症状が消失または軽快した後もしばらく抗ヒスタミン薬の内服を続ける方が良い。

推奨度 1，エビデンスレベル B

解説：慢性蕁麻疹治療における抗ヒスタミン薬の投与方法（予防的投与もしくは対症的投与）について、PubMedでは検索式 [chronic urticaria treatment AND (antihistamines and continuous treatment)] を用いて9件、医学中央雑誌では [慢性蕁麻疹, 抗ヒスタミン薬, 予防的投与] を用いて1件の目的に合う文献が抽出された。それらの報告では、デスロラタジン（8週間）¹⁴³、エピナスチン（4週間）¹⁴⁴、エバスタチン（1～3カ月）¹⁴⁵の各薬剤について、臨床的またはQOLの点で予防的投与の有用性が示されていた。一方、対症的投与の検討（デスロラタジン 20 mg, 5 mg）では、同投与方法は効果が低く、やはり予防的投与が推奨されることが示されていた¹⁴⁶。しかし、皮疹が消失あるいは軽快後に継続すべき予防的な抗ヒスタミン薬の内服期間に関する具体的基準は確立していない。本ガイドラインでは、急性蕁麻疹では数日から1週間程度、発症後2カ月以内の慢性蕁麻疹では1カ月、発症後2カ月以上経過した慢性蕁麻疹では2カ月を暫定的な目安として推奨する。

文献

- 143) Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP: How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life, *Allergy*, 2009; 64: 605-612.
- 144) 古川福実, 川田 暁, 秀 道広: 慢性蕁麻疹治療における抗ヒスタミン薬の予防的投与及び対症的投与方法の比較検討, *臨床皮膚*, 2009; 63: 691-699.
- 145) 川島 眞, 幸野 健: 抗ヒスタミン薬の予防的内服期間の違いが慢性蕁麻疹の予後に与える影響の検討, *臨床皮膚*, 2010; 64: 523-531.
- 146) Weller K, Ardelean E, Scholz E, Martus P, Zuberbier T,

Maurer M: Can on-demand non-sedating antihistamines improve urticaria symptoms? A double-blind, randomized, single-dose study, *Acta Derm Venereol*, 2013; 93: 168-174.

5. アスピリン蕁麻疹の治療

CQ24：アスピリン蕁麻疹患者の解熱・鎮痛にはCOX阻害作用がない、または小さい薬剤が安全か

推奨文：アスピリン蕁麻疹患者の解熱・鎮痛にはCOX阻害作用がない、または小さい薬剤の方がより安全性が高い。ただし、頻度は低いがこれらの薬剤も症状を誘発することがあるので、使用に際しては蕁麻疹出現の可能性に注意することが必要である。

推奨度 1，エビデンスレベル：A

解説：アスピリン蕁麻疹に対する安全な代替薬については複数の臨床研究がある^{K1)~K24)}近年報告された文献の多くはCOX2選択的阻害薬、いわゆる「coxib」を評価するもので、いずれも高い安全性が確認されているが、本邦で承認されているcoxibはセレコキシブのみである。本邦で承認されている非ステロイド系消炎薬（NSAIDs）では、セレコキシブ、メロキシカム、エトドラクでCOX-2選択性が高く、塩基性の塩酸チアラミドにはCOX阻害作用がない。2010年までのアスピリン蕁麻疹患者における負荷試験陽性率は、セレコキシブ0～11.2%^{K3)K5)K10)K13)}、メロキシカム4.38～33%^{K8)K9)K16)K22)K23)}、エトドラク53.3%^{K8)}、塩酸チアラミド21.4%^{K8)}であった。また、COX-1阻害作用の弱い¹⁴⁷⁾アセトアミノフェン（別名paracetamol）は負荷試験陽性率が0～38.5%^{K2)K6)K8)}と比較的低い。これまでの研究報告から、COX1阻害活性の低い薬剤の方が安全であることが示唆されているが、いずれの薬剤においても少数ながら陽性者が存在するので、アスピリン蕁麻疹が疑われる患者に投与する際は常に症状が誘発される危険性に注意することが必要である。

文献

文献K1)～K24)の内容は構造化抄録リスト5-1を参照

- K1) Colanardi MC, Nettis E, Traetta P, et al: Safety of parecoxib in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria or angioedema, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008; 100: 82-85.
- K2) Asero R: Etoricoxib challenge in patients with chronic urticaria with NSAID intolerance, *Clin Exp Dermatol*, 2007; 32: 661-663.
- K3) Muratore L, Ventura M, Calogiuri G, et al: Tolerance to

- etoricoxib in 37 patients with urticaria and angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007; 98: 168–171.
- K4) Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A: Safety of etoricoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005; 95: 154–158.
- K5) Zembowicz A, Mastalerz L, Setkiewicz M, Radziszewski W, Szczeklik A: Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Arch Dermatol*, 2003; 139: 1577–1582.
- K6) Nettis E, Marcandrea M, Ferrannini A, Tursi A: Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2001; 23: 343–354.
- K7) Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF: Safety of etoricoxib in patients with reactions to NSAIDs, *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2008; 18: 163–167.
- K8) Inomata N, Osuna H, Yamaguchi J, et al: Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and a basic non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in Japanese patients with NSAID-induced urticaria and/or angioedema: Comparison of meloxicam, etodolac and tiaramide, *J Dermatol*, 34: 172–177.
- K9) Domingo MV, Marchuet MJ, Culla MT, Joanpere RS, Guadaño EM: Meloxicam tolerance in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2006; 16: 364–366.
- K10) Liccardi G, Salzillo A, Piccolo A, et al: Safety of celecoxib in patients with adverse skin reactions to acetaminophen (paracetamol) and nimesulide associated or not with common non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2005, 37: 50–53.
- K11) Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Vacca A, Tursi A: Short-term tolerability of etoricoxib in patients with cutaneous hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005; 95: 438–442.
- K12) Viola M, Quaratino D, Gaeta F, et al: Celecoxib tolerability in patients with hypersensitivity (mainly cutaneous reactions) to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Int Arch Allergy Immunol*, 2005; 37: 145–150.
- K13) Celik G, Paşaoğlu G, Bavbek S, et al: Tolerability of selective cyclooxygenase inhibitor, celecoxib, in patients with analgesic intolerance, *J Asthma*, 2005; 42: 127–131.
- K14) Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A: Tolerance of nonsteroidal anti-inflammatory drug-sensitive patients to the highly specific cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and valdecoxib, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005; 94: 34–38.
- K15) Senna G, Bilò MB, Antonicelli L, et al: Tolerability of three selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, meloxicam, celecoxib and rofecoxib in NSAID-sensitive patients, *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2004; 36: 215–218.
- K16) Senna GE, Passalacqua G, Dama A, et al: Nimesulide and meloxicam are safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2003; 35: 393–396.
- K17) Perrone MR, Artesani MC, Viola M, et al: Tolerability of rofecoxib in patients with adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a study of 216 patients and literature review, *Int Arch Allergy Immunol*, 2003; 132: 82–86.
- K18) Confino-Cohen R, Goldberg A: Safe full-dose one-step nabumetone challenge in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity, *Allergy Asthma Proc*, 2003; 24: 281–284.
- K19) Quiralte J, Sáenz de San Pedro B, Florido JJ: Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib in patients with NSAID-induced cutaneous reactions, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002; 89: 63–66.
- K20) Pacor ML, Di Lorenzo G, Biasi D, Barbagallo M, Corrocher R: Safety of rofecoxib in subjects with a history of adverse cutaneous reactions to aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Clin Exp Allergy*, 2002; 32: 397–400.
- K21) Bavbek S, Celik G, Ediger D, Mungan D, Demirel YS, Misirligil Z: The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance, *J Asthma*, 1999; 36: 657–663.
- K22) Sánchez Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Pérez CR: Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001; 87: 201–204.
- K23) Nettis E, Di Paola R, Ferrannini A, Tursi A: Meloxicam in hypersensitivity to NSAIDs, *Allergy*, 2001; 56: 803–804.
- K24) Doña I, Blanca-López N, Jagemann LR, et al: Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Allergy*, 2011; 66: 1428–1433.
- 147) Hinz B, Cheremina O, Brune K: Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man, *FASEB J*, 2008; 22: 383–390.

6. 物理性蕁麻疹の治療

CQ25：機械性蕁麻疹に抗ヒスタミン薬の変更は有効か

推奨文：機械性蕁麻疹に対していずれか1剤の抗ヒスタミン薬の効果不十分な場合は他の抗ヒスタミン薬に変更してもよい。

推奨度 2，エビデンスレベル B

解説：機械性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の抑制効果については、膨疹、紅斑、かゆみを有意に抑制するというエビデンスレベルの高い臨床研究が複数報告

されている^{K1)~K3)K6)K8)}。しかし、薬剤による効果の差がみられたとの報告はある^{K4)K5)}が、変更の有用性を強く裏付ける文献は見いだせなかった。抗ヒスタミン薬の効果には個人差があり、いずれかの1剤にて効果不十分な場合は他の抗ヒスタミン薬へ変更しても良いが、高いレベルのエビデンスはない。

文献

文献 K1)~K6), K8) の内容は構造化抄録リスト 6-1 を参照

- K1) Breathnach SM, Allen R, Ward AM, Greaves MW: Symptomatic dermographism: natural history, clinical features laboratory investigations and response to therapy, *Clin Exp Dermatol*, 1983; 8: 463-476.
- K2) Krause LB, Shuster S: The effect of terfenadine on dermographic wealing, *Br J Dermatol*, 1984; 110: 73-79.
- K3) Cap JP, Schwanitz HJ, Czarnetzki BM: Effect of ketotifen in urticaria factitia and urticaria cholinergica in a cross-over double-blind trial, *Hautarzt*, 1985; 36: 509-511.
- K4) Krause LB, Shuster S: A comparison of astemizole and chlorpheniramine in dermographic urticarial, *Br J Dermatol*, 1985; 112: 447-453.
- K5) Ormerod AD, Baker R, Watt J, White MI: Terfenadine and brompheniramine maleate in urticaria and dermographism, *Dermatologica*, 1986; 173: 5-8.
- K6) Sharpe GR, Shuster S: The effect of cetirizine on symptoms and wealing in dermographic urticarial, *Br J Dermatol*, 1993; 129: 580-583.
- K8) Magerl M, Schmolke J, Metz M, Zuberbier T, Siebenhaar F, Maurer M: Prevention of signs and symptoms of dermographic urticaria by single-dose ebastine 20 mg, *Clin Exp Dermatol*, 2009; 34: e137-140.

CQ26：寒冷蕁麻疹に抗ヒスタミン薬は有効か

推奨文：寒冷蕁麻疹に対し、抗ヒスタミン薬の内服は効果を期待し得る。また、いずれか1剤で効果不十分な場合は他の抗ヒスタミン薬に変更または増量してもよい。

推奨度 1, エビデンスレベル B

解説：寒冷蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の抑制効果については、膨疹、紅斑、かゆみを有意に抑制するというレベルの高い複数のエビデンスがある^{K1)~K4)}。なお抗ヒスタミン薬の効果には個人差があるため、いずれかの1剤にて効果不十分な場合は他の抗ヒスタミン薬に変更してもよい¹⁴⁸⁾。また、デスロラタジンについては、通常投与量の4倍まで用量依存的な効果があることを示した報告がある^{K3)K4)}。

文献

文献 K1)~K4) の内容は構造化抄録リスト 6-2 を参照

- K1) Bonadonna P, Lombardi C, Senna G, Canonica GW, Pas-salacqua G: Treatment of acquired cold urticaria with cetirizine and zafirlukast in combination, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: 714-716.
- K2) Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, Zuberbier T, Metz M, Maurer M: Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine, *Allergy*, 2007; 62: 1465-1468.
- K3) Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M: High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, cross-over study, *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 123: 672-679.
- K4) Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, Martus P, Church MK, Maurer M: Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H (1)-antihistamine dose escalation, *Br J Dermatol*, 2012; 166: 1095-1099.
- 148) Weinstein ME, Wolff AH, Bielory L: Efficacy and tolerability of second-and third-generation antihistamines in the treatment of acquired cold urticaria: a metaanalysis metaanalysis, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010; 104: 518-522.

CQ27：寒冷蕁麻疹に耐性は誘導できるか

推奨文：寒冷蕁麻疹に対する水浴による耐性誘導は、蕁麻疹およびアナフィラキシーの治療に精通した医師の指導下で行われてもよい。

推奨度 2, エビデンスレベル C

解説：寒冷蕁麻疹の耐性獲得を目的とした水浴に関してレベルの低いエビデンスがある^{K1)~K3)}。しかし、この治療は経過中に症状を誘発する可能性があるため、蕁麻疹およびショック症状を含むアナフィラキシーの治療に精通した医師の指導の下で慎重に実施されるべきである^{K1)}。

文献

文献 K1)~K3) の内容は構造化抄録リスト 6-3 を参照

- K1) Y A Von Mackensen, M Sticherling: Cold urticaria: tolerance induction with cold baths, *Br J Dermatol*, 2007; 157: 835-836.
- K2) Black AK, Sibbald RG, Greaves MW: Cold urticarial treated by induction of tolerance, *Lancet*, 1979; 2: 964.
- K3) Kring Tannert L, Stahl Skov P, Bjerremann Jensen L, Maurer M, Bindslev-Jensen C: Cold urticaria patients exhibit normal skin levels of functional mast cells and histamine after tolerance induction, *Dermatology*, 2012; 224: 101-105.

CQ28：日光蕁麻疹に抗ヒスタミン薬は有効か

推奨文：日光蕁麻疹に対し、抗ヒスタミン薬の内服は効果を期待し得る。

推奨度 1，エビデンスレベル B

解説：日光蕁麻疹に対し、抗ヒスタミン薬を内服すると膨疹出現を抑制するという複数のレベルの低いエビデンスがある^{K1)~K4)}。なお、通常量の単剤の抗ヒスタミン薬の効果は弱く、抗ヒスタミン薬の増量や組み合わせ、あるいは抗ロイコトリエン薬との組み合わせが必要とする複数の報告がある^{K3)K4)}。

文献

各文献の内容は構造化抄録リスト 6-4 を参照

- K1) Bilslund D, Ferguson J: A comparison of cetirizine and terfenadine in the management of solar urticaria, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1991; 8: 62-64.
- K2) Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J: Characteristics and prognosis of idiopathic solar urticaria: a cohort of 87 cases, *Arch Dermatol*, 2003; 139: 1149-1154.
- K3) Grundmann SA, Ständer S, Luger TA, Beissert S: Antihistamine combination treatment for solar urticarial, *Br J Dermatol*, 2008; 158: 1384-1386.
- K4) Levi A, Enk CD: Treatment of solar urticarial using antihistamine and leukotriene receptor antagonist combinations tailored to disease severity, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2015; 6: 302-306.

CQ29：日光蕁麻疹に免疫学的治療は有効か

推奨文：日光蕁麻疹に対して高容量免疫グロブリン、シクロスポリン、血漿交換、抗IgE抗体（オマリズマブ）などの免疫学的治療法は有効性を期待しえるが、費用、安全性を考慮すると、難治例に対する例外的な治療として位置づけられる。

推奨度 2，エビデンスレベル B

解説：抗ヒスタミン薬で効果不十分な日光蕁麻疹に対して高容量免疫グロブリンが有効であったとする複数の症例報告と症例集積研究があり^{K1)~K4)K9)K10)K12)}、投与後1年から4年の寛解が得られた例もある。オマリズマブについては2011年以前には150 mg/隔週投与が有効であったとする1症例の報告のみであったが^{K5)}、2011年以降多数の報告があり、有効であった症例¹⁴⁹⁾¹⁵¹⁾と部分的に有効であった症例¹⁵²⁾¹⁵³⁾と無効であった症例^{K11)}の報告がある（第3部【H-8】物理性蕁麻疹（日光蕁麻疹、温熱蕁麻疹）とオマリズマブの項参照）。一方、シクロスポリンでは4.5 mg/kgの内服が有効であった症例^{K5)}と5 mg/kgの内服でも無効であった症

例^{K1)}の報告があり、2.5~5 mg/kgの内服による症例集積研究では11例中9例が無効であった¹⁵⁰⁾。血漿交換についても有効例と無効例の報告がある^{K7)}。他に、 α -メラノサイト刺激ホルモンアナログであるアフメラノチドの皮下移植で膨疹閾値の延長が得られた症例集積研究の報告がある^{K8)}。しかし、これらの治療法はいずれも身体的、または経済的な負担が大きく、現時点ではあくまで難治例に対する試行的治療として位置づけられる。

文献

文献 K1)~K12) の内容は構造化抄録リスト 6-5 を参照

- K1) Hughes R, Cusack C, Murphy GM, Kirby B: Solar urticaria successfully treated with intravenous immunoglobulin, *Clin Exp Dermatol*, 2009; 34: e660-662.
- K2) Maksimovic L, Frémont G, Jeanmougin M, Dubertret L, Viguier M: Solar urticaria successfully treated with intravenous immunoglobulins, *Dermatology*, 2009; 218: 252-254.
- K3) Correia I, Silva J, Filipe P, Gomes M: Solar urticaria treated successfully with intravenous high-dose immunoglobulin: a case report, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2008; 24: 330-331.
- K4) Darras S, Segard M, Mortier L, Bonneville A, Thomas P: Treatment of solar urticaria by intravenous immunoglobulins and PUVA therapy, *Ann Dermatol Venereol*, 2004; 131: 65-69.
- K5) Güzelbary O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M: Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy, *Allergy*, 2008; 63: 1563-1565.
- K6) Edström DW, Ros AM: Cyclosporin A therapy for severe solar urticarial, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1997; 13: 61-63.
- K7) Leenutaphong V, Hölzle E, Plewig G, Kutkuhn B, Grabensee B: Plasmapheresis in solar urticarial, *Dermatologica*, 1991; 182: 35-38.
- K8) Haylett AK, Nie Z, Brownrigg M, Taylor R, Rhodes LE: Systemic photoprotection in solar urticaria with α -melanocyte-stimulating hormone analogue [Nle4-D-Phe7]- α -MSH, *Br J Dermatol*, 2011; 164: 407-414.
- K9) Llamas-Velasco M, Argila DD, Eguren C, García-Martin P, Ibañes S, García-Diez A: Solar urticaria unresponsive to intravenous immunoglobulins, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2011; 27: 53-54.
- K10) Adamski H, Bedane C, Bonneville A, et al: Solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins, *J Am Acad Dermatol*, 2011; 65: 336-340.
- K11) Duchini G, Bäumlner W, Bircher AJ, Scherer K: Failure of omalizumab (Xolair[®]) in the treatment of a case of solar urticaria caused by ultraviolet A and visible light, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2011; 27: 336-337.
- K12) Aubin F, Porcher R, Jeanmougin M, et al: Severe and

refractory solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins: a phase II multicenter study.; Société Française de Photodermatologie, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 948-953. e1.

- 149) Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M: Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria, *JAMA Dermatol*, 2014; 150: 288-290.
- 150) Hurabielle C, Bedane C, Avenel-Audran M, et al: No major effect of cyclosporin A in patients with severe solar urticaria: a french retrospective case series, *Acta Derm Venereol*, 2015; 95: 1030-1031.
- 151) Arasi S, Crisafulli G, Caminiti L, et al: Treatment with omalizumab in a 16-year-old Caucasian girl with refractory solar urticaria, *Pediatr Allergy Immunol*, 2015; 26: 583-585.
- 152) Zimmer S, Peveling-Oberhag A, Weber A, Gilfert T, Rady-Pizarro U, Staubach P: Unique coexistence of cold and solar urticaria and its efficient treatment, *Br J Dermatol*, 2016; 174: 1150-1152.
- 153) Aubin F, Avenel-Audran M, Jeanmougin M, et al: Société Française de Photodermatologie. Omalizumab in patients with severe and refractory solar urticaria: A phase II multicentric study, *J Am Acad Dermatol*, 2016; 74: 574-575.

7. コリン性蕁麻疹の治療

CQ30 : コリン性蕁麻疹患者に抗ヒスタミン薬は有効か

推奨文 : コリン性蕁麻疹に対し, 抗ヒスタミン薬の内服は効果を期待し得る.

推奨度 1, エビデンスレベル B

解説 : 抗ヒスタミン薬のコリン性蕁麻疹に対する有効性は, 複数の二重盲検ランダム化クロスオーバー試験により確認されている^{K2)~K4)}.

文献

各文献の内容は構造化抄録リスト 7-1 を参照

- K2) Kobza Black A, Aboobaker J, Gibson JR, Harvey SG, Marks P: Acrivastine versus hydroxyzine in the treatment of cholinergic urticaria: a placebo-controlled study, *Acta Derm Venereol*, 1988; 68: 541-544.
- K3) Zuberbier T, Aberer W, Burtin B, Rinhoux JP, Czametzki BM: Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria, *Acta Derm Venereol*, 1995; 75: 147-149.
- K4) Zuberbier T, Münzberger C, Haustein U, et al: Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria, *Dermatology*, 1996; 193: 324-327.

CQ31 : コリン性蕁麻疹患者に積極的に汗をかかせることは蕁麻疹の症状を改善させるか

推奨文 : 発汗が低下しているコリン性蕁麻疹患者では, 積極的に汗をかかせることは試みて良い.

推奨度 2, エビデンスレベル C

解説 : 発汗障害を伴うコリン性蕁麻疹に温浴療法が有効であったとする症例報告がある^{K1)~K3)}. 現時点では積極的に汗をかかせることがコリン性蕁麻疹に有効であるとするエビデンスレベルは低いが, 発汗低下を伴う例には試みて良い.

文献

文献 K1)~K3) の内容は構造化抄録リスト 7-2 を参照

- K1) 山岸知生, 相場節也, 田上八朗: 連日の温浴により軽快したコリン性蕁麻疹 本症の発症機序ならびに治療効果発現機序の考察, *臨皮*, 2001; 55: 9-12.
- K2) 白石 研, 村上信司, 橋本公二: 減汗症を伴ったコリン性蕁麻疹の 1 例, *西日本皮膚科*, 2007; 69: 359-364.
- K3) 鈴木弘実: 蕁麻疹治療の達人技を学ぶ 発汗低下を伴ったコリン性蕁麻疹 病態と治療法 温浴療法を中心として, *日皮会誌*, 2014; 124: 2627-2630.

8. 血管性浮腫の治療

CQ32 : 特発性の血管性浮腫に抗ヒスタミン薬は有効か

推奨文 : 特発性の血管性浮腫に対して, 抗ヒスタミン薬の内服は効果を期待し得る.

推奨度 2, エビデンスレベル B

解説 : 慢性特発性蕁麻疹に合併した血管性浮腫に対しては, エビデンスは低いもののその有効性を示唆する結果が複数みられた^{K3)K5)K7)~K10)}. また, 蕁麻疹を伴わない特発性の血管性浮腫に対する抗ヒスタミン薬の有効性については 3 編のオープン試験^{K6)K11)K12)}があり, いずれにおいても有効と判定されている. よって, 慢性特発性蕁麻疹に合併した血管性浮腫や, 蕁麻疹を伴わない場合でも明らかな原因がない特発性血管性浮腫においては, 抗ヒスタミン薬は試みて良いと考えられる.

文献

文献 K3), K5)~K12) の内容は構造化抄録リスト 8-1 を参照

- K3) Kailasam V, Mathews KP: Controlled clinical assessment of astemizole in the treatment of chronic idiopathic urticaria and angioedema, *J Am Acad Dermatol*, 1987; 16: 797-804.
- K5) Leynadier F, Duarte-Risselin C, Murrieta M:

- Comparative therapeutic effect and safety of mizolastine and loratadine in chronic idiopathic urticaria. URTILOR study group, *Eur J Dermatol*, 2000; 10: 205-211.
- K6) Dubertret L, Murrieta Aguttes M, Tonet J: Efficacy and safety of mizolastine 10mg in a placebo-controlled comparison with loratadine in chronic idiopathic urticaria: results of the MILOR Study, *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 1999; 12: 16-24.
- K7) Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, et al: Angioedema without urticaria: a large clinical survey, *CMAJ*, 2006; 175: 1065-1070.
- K8) Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, et al: Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema, *Br J Dermatol*, 2003; 148: 501-506.
- K9) Basomba A, Oehling A: A new antihistamine in the treatment of allergic disease, *Allerg Asthma (Leipzig)* 1969; 15: 54-60.
- K10) Leslie G: Meprophenhydramine ("Mebryl") in the treatment of allergic conditions, *Br J Dermatol*, 1963; 75: 285-288.
- K11) Malbrán E, Fernández Romero D, Juri MC, et al: Epidemiology of angioedema without wheals in an allergy and immunology center, *Medicina (B Aires)*, 2015; 75: 273-276.
- K12) Ertoy Karagol HI, Yilmaz O, Bakirtas A, et al: Angioedema without urticaria in childhood, *Pediatr Allergy Immunol*, 2013; 24: 685-690.

CQ33 : 特発性の血管性浮腫にトラネキサム酸は有効か

推奨文 : 特発性の血管性浮腫に対し, トラネキサム酸の内服は効果を期待し得る.

推奨度 2, エビデンスレベル B

解説 : C1-INH 不全を伴わない血管性浮腫に対するトラネキサム酸の有効性を検討した臨床研究としては, ランダム化比較試験が1編^{K1)}, 非比較試験が5編^{K2)~K6)}報告されている. いずれも対象数が少なく, エビデンスレベルは高くないが, いずれの検討でも有効と判定されていることから, 特発性の血管性浮腫に対してトラネキサム酸の有効性はあると考えられる.

文献

文献 K1)~K6) の内容は構造化抄録リスト 8-3 を参照

- K1) Munch EP, Weeke B: Non-hereditary angioedema treated with tranexamic acid. A 6-month placebo controlled trial with follow-up 4 years later, *Allergy*, 1985; 40: 92-97.
- K2) Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, et al: Angioedema without urticaria: a large clinical survey, *CMAJ*, 2006; 175: 1065-1070.
- K3) Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale LC, Gioffré D, Agostoni A: Idiopathic nonhistaminergic angioedema, *Am J Med*, 1999, 106: 650-654.
- K4) Freed DL, Buisseret PD, Lloyd MJ, Pumphrey RS, Garretts M: Angioedema responding to antiprotease treatment but without abnormalities of the complement system, *Clin Allergy*, 1980; 10: 21-23.
- K5) Thompson RA, Felix-Davies DD: Response of "idiopathic" recurrent angioneurotic oedema to tranexamic acid, *Br Med J*, 1978; 2: 608.
- K6) Wintenberger C, Boccon-Gibod I, Launay D, et al: Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients, *Clin Exp Immunol*, 2014; 178: 112-117.

第 III 章 第 2 部 構造化抄録

蕁麻疹に関する以下の項目について構造化抄録を作成した。文献は、本ガイドライン 2011 年版で発表された項目についてはそれ以降のものを PubMed と医学中央雑誌により検索し、適宜 Chochlan Library から検索した。構造化は原則として「アトピー性皮膚炎—よりよい治療のための EBM データ集—」(http://www.kyudai-derm.org/atopy_ebm/index.html) の形式に従った。また、検索はガイドライン作成の開始時

(2016 年 8~9 月) に行い、2018 年 3 月~5 月に更新した。本委員会では、それらの結果をできる限り詳細に検討したが、なお日々新たなエビデンスが報告されつつあり、検索から漏れている文献があることも考えられる。また、一部の項目では構造化が不十分なまま残されている箇所があるが、本ガイドラインにおける各推奨、およびエビデンス総体としてのレベルの判定には影響しない範囲のことと判断した。よって、これらの不備については、次回のガイドライン改訂までに克服すべき課題として了承されたい。

構造化抄録リスト一覧

1: 蕁麻疹の検査

- 1-1: 感染症
- 1-2: 一般臨床検査・甲状腺自己免疫

2: 抗ヒスタミン薬

- 2-1: 急性蕁麻疹の抗ヒスタミン薬による治療
- 2-2: 慢性蕁麻疹の抗ヒスタミン薬による治療 (新規)
- 2-3: 妊婦による抗ヒスタミン薬の使用
- 2-4: 授乳婦による抗ヒスタミン薬の使用
- 2-5: 慢性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の増量

3: 慢性蕁麻疹の補助的治療薬

- 3-1: 慢性蕁麻疹の H2 拮抗薬による治療
- 3-2: 慢性蕁麻疹の抗ロイコトリエン薬による治療
- 3-3: 慢性蕁麻疹のジアフェニルスルフォンによる治療
- 3-4: 慢性蕁麻疹のグリチルリチン製剤による治療
- 3-5: 慢性蕁麻疹のワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液による治療
- 3-6: 慢性蕁麻疹のトラネキサム酸による治療
- 3-7: 慢性蕁麻疹の抗不安薬による治療
- 3-8: 慢性蕁麻疹の漢方薬による治療 (新規)

4: 慢性蕁麻疹の試行的治療

- 4-1: 慢性蕁麻疹のシクロスポリンによる治療
- 4-2: 慢性蕁麻疹の IVIG による治療
- 4-3: 慢性蕁麻疹の血漿交換による治療
- 4-4: 慢性蕁麻疹のワルファリンによる治療
- 4-5: 慢性蕁麻疹のメトトレキサートによる治療
- 4-6: 慢性蕁麻疹のシクロフォスファミドによる治療
- 4-7: 慢性蕁麻疹のタクロリムスによる治療
- 4-8: 慢性蕁麻疹のミコフェノール酸による治療

- 4-9：慢性蕁麻疹の抗IgE抗体による治療
- 5：アスピリン蕁麻疹
 - 5-1：アスピリン蕁麻疹に対するCOX阻害活性の低い薬剤の安全性
- 6：物理性蕁麻疹の治療
 - 6-1：機械性蕁麻疹の抗ヒスタミン薬による治療
 - 6-2：寒冷蕁麻疹の抗ヒスタミン薬による治療
 - 6-3：寒冷蕁麻疹の耐性誘導
 - 6-4：日光蕁麻疹の抗ヒスタミン薬による治療
 - 6-5：日光蕁麻疹の免疫抑制薬による治療
- 7：コリン性蕁麻疹の治療
 - 7-1：コリン性蕁麻疹の治療
 - 7-2：コリン性蕁麻疹に汗をかかせることによる治療
- 8：血管性浮腫の治療
 - 8-1：血管性浮腫の抗ヒスタミン薬による治療
 - 8-2：血管性浮腫の抗ロイコトリエン薬，H₂拮抗薬，漢方薬による治療
 - 8-3：血管性浮腫のトラネキサム酸による治療

(各構造化抄録の内容は，日本皮膚科学会ホームページ掲載)

*：各構造化抄録リストにおける二重線は，前回のガイドラインにおいて取り上げられた文献と今回の改訂で新たに追加された文献の境界を示す。

構造化抄録を作成した文献の検索方法与考察

1. 蕁麻疹の検査

1-1. 感染症

方法：2018年3月現在までに報告されている論文についてPubMedとCochrane libraryから検索式“acute urticaria AND infection”を用いて検索した。また，医学中央雑誌から検索式“急性蕁麻疹，感染症，検査”を掛け合わせて検索した。

PubMedからは1,204件が抽出され，clinical trialsでフィルターをかけたところ69件に絞られた。その中で前回のガイドラインから新たに抽出され，かつ目的に合致していると考えられた文献は1件であった。Cochrane libraryからは358件が抽出され，clinical trialsでフィルターをかけたところ355件が抽出されたが，前回のガイドラインで抽出されたものの他に目的に合致していると考えられる論文はなかった。PubMedで抽出された文献では，蕁麻疹とヘリコバクタピロリ菌(*H.*

pylori)に関する報告が群を抜いて多く，次いでアニサキスやC型肝炎との関連についての報告が多く報告されていた。他に，マイコプラズマ，単純ヘルペス，パルボウイルスB19，HIV，サルモネラ，旋毛虫などに関連する少数の症例報告があったが，これらの個々の論文における症例数はいずれも10未満であった。そこで，PubMedで“urticaria AND infection”に*pylori*，*anisakis*，hepatitis virus Cを掛けて絞り込み検索すると，各々128件，21件，10件（clinical trialsでフィルターをかけたところ各13件，0件，3件）が抽出された。そのうち40例以上の症例の集積研究あるいは症例対照研究で，かつ，目的に合うものは各々6件，0件，2件であった。これらのうち，ランダム化比較試験としては*H. pylori*感染のある慢性蕁麻疹患者に対する除菌効果を検討した1件³⁷⁾のみが該当した。Cochrane libraryでも同様の絞り込みを行ったが，新たな文献は見いだせなかった。

医学中央雑誌からは595件が抽出され，さらに原著論文のフィルターをかけると491件が抽出された。こ

これらの文献の中には、*H. pylori*, 溶連菌, マイコプラズマ, EB ウイルス, サイトメガロウイルス, 肝炎ウイルス, イヌ回虫, アニサキスなどの感染症と合併した蕁麻疹の報告が多数含まれていたが, *H. pylori* 感染に関するもの以外はいずれも数例以下の症例報告で, 分析疫学的研究はなかった. 一方, 蕁麻疹と *H. pylori* 感染との関連について検討した報告は 2000 年以降急増し, 40 例以上を対象とした症例対照研究としては 3 件が該当した^{K4)K10)K14)}. なお, 10 例以上の症例を対象として一般的な感染症と蕁麻疹との関連を検討したものは 1 件^{K6)}のみであった.

結果: 本邦および海外から, 細菌感染やウイルス感染に関連して蕁麻疹が発症したことを示唆する多くの症例の報告が蓄積している. しかし, 感染症と関連する蕁麻疹の症例を分析疫学的に検討したものは, *H. pylori*, 肝炎ウイルス, およびアニサキスなどの感染症に限られていた. 抗 *H. pylori* IgG 抗体陽性率については, 複数の論文^{K8)K10)}で蕁麻疹患者と健常人で差がないことが報告されていたが, 文献 K12) では *H. pylori* 陽性の人のほうが *H. pylori* 陰性の人よりも蕁麻疹の症状が重症であり, *H. pylori* 陽性の場合の蕁麻疹の症状の程度が *H. pylori* による胃の炎症の程度と相関していると報告されている. また, 治療については *H. pylori* が陽性の蕁麻疹患者に除菌治療をすると除菌治療をしない場合より蕁麻疹の症状が改善することを示したランダム化比較試験^{K7)}があり, 他の文献^{K4)K5)K8)K10)K14)}でも *H. pylori* 陽性の蕁麻疹患者に対する除菌治療の有効性が支持されている. C 型肝炎と蕁麻疹の関連については, 文献 K3) で相関なし, 文献 K1) では, 関連ありと報告されていた. アニサキスとの関連では, 急性蕁麻疹^{K2)K13)} および慢性蕁麻疹^{K11)} との関連を示唆する報告があり, アニサキス特異的 IgG4 が陽性の慢性蕁麻疹では魚除去食により症状が改善したと報告されていた.

考察: 細菌やウイルス感染に伴う蕁麻疹については多数の症例報告があり, 感染症に関連した蕁麻疹が存在することは確実と思われる. 特に最近では蕁麻疹と *H. pylori* の報告が相次ぎ, 症例集積報告も増加傾向にある. 文献 K12) では *H. pylori* 感染による胃の炎症の程度と蕁麻疹の症状の程度の相関性が報告され, 文献 K7) では *H. pylori* 感染のある慢性蕁麻疹を対象としたランダム化比較試験により, 除菌治療を行った方が行わない場合よりも蕁麻疹の症状改善が大きいことが示されている. アニサキスと蕁麻疹の関係では, アニ

サキス特異的 IgG4 抗体を有している慢性蕁麻疹患者群で魚除去食により症状が改善したことが報告されている. しかし, C 型肝炎では蕁麻疹との関連について 2 つの論文の結果が相反し, 他の感染症については分析疫学的検討自体の報告がない. 以上より, 蕁麻疹と感染症の関係を探索する意義はあるが, そのための普遍的な方法はなく, 検査の実施については個々の症例の背景や重症度, 蕁麻疹以外の所見などを踏まえて総合的に判断し, 内容を立案することが必要である.

文献

- K1) Kanazawa K, Yaoita H, Tsuda F, Okamoto H: Hepatitis C virus infection in patients with urticaria, *J Am Acad Dermatol*, 1996; 35: 195-198.
- K2) Del Pozo MD, Audicana M, Diez JM, et al: *Anisakis allergy*, 1997; 52: 576-579.
- K3) Cribier BJ, Santinelli F, Schmitt C, Stoll-Keller F, Grosshans E: Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection: a case-control study, *Arch Dermatol*, 1999; 135: 1335-1339.
- K4) 桜根幹久: *Helicobacter pylori* の皮膚アレルギーへの関与に関する研究, *日皮アレルギー*, 2001; 9: 125-131.
- K5) Sakurane M, Shiotani A, Furukawa F: Therapeutic effects of antibacterial treatment for intractable skin diseases in helicobacter pylori-positive Japanese patients, *J Dermatol*, 2002; 29: 23-27.
- K6) 宮田義久: 急性感染性蕁麻疹の 10 例, *臨皮*, 2002; 56: 492-494.
- K7) Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J: The effect of antibiotic therapy for patients infected with helicobacter pylori who have chronic urticaria, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: 861-864.
- K8) Fukuda S, Shioyama T, Uegaki N, Mikami T, Nakano H, Munakata A: Effect of helicobacter pylori eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria, *J Gastroenterol*, 2004; 39: 827-830.
- K9) Baskan EB, Turker T, Gulten M, Tunali S: Lack of correlation between helicobacter pylori infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria, *Int Sci Dermatol*, 2005; 44: 993-995.
- K10) 下山 克: 慢性じんま疹, *日本臨床*, 2005; 63: 317-319.
- K11) Daschner A, Vega de la Osada F, Pascual CY: Allergy and parasites reevaluated: wide-scale induction of chronic urticaria by the ubiquitous fish-nematode *Anisakis simplex* in an endemic region, *Allergol Immunopathol*, 2005; 33: 31-37.
- K12) Abdou AG, Elshayeb EI, Farag AG, Elnaidany NF: Helicobacter pylori infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies, *Int J Dermatol*, 2009; 48: 464-469.
- K13) Daschner A, De Frutos C, Valls A, Vega F: *Anisakis simplex* sensitization-associated urticaria: short-lived immediate type or prolonged acute urticaria, *Arch Der-*

matol Res, 2010; 302: 625-629.

K14) Akelma AZ, Cizmeci MN, Mete E, Tufan N, Bozkurt B: A neglected cause for chronic spontaneous urticaria in children: *Helicobacter pylori*, *Allergol Immunopathol*, 2015; 43: 259-263.

1-2. 一般臨床検査・甲状腺自己免疫

方法：2018年3月現在までにPubMedから検索式“urticaria AND laboratory”を用いて1,033件が抽出された。clinical trialsでフィルターをかけたところ78件に絞られ、前回のガイドラインから新たに抽出され、かつ目的に合致していると考えられた文献は1件であった^{K9)}。

Cochrane libraryから検索式“urticaria AND laboratory”を用いて112件が抽出された。さらにtrialsでフィルターをかけたところ同じ文献が抽出されたが、前回のガイドラインで抽出されたもの以外に目的に合致していると考えられる論文はなかった。医学中央雑誌では、蕁麻疹に検査(文献976件)、肝機能(59件)、補体(476件)、甲状腺(77件)、CRP(77件)をかけ、さらにメタアナリシス、ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験、比較研究、診療ガイドラインでフィルターをかけたところ適切な文献は見つからなかった。

結果：一般臨床検査に関しては、上述した29件のうち比較的新しい4文献^{K3)~K5)K9)}を選んで評価した。Kozelら^{K3)}は「慢性蕁麻疹患者の原因検索のために精密な臨床検査が必要か」、片山^{K4)}は「急性蕁麻疹と慢性蕁麻疹の臨床検査値の違い」、Toubiら^{K5)}は「臨床検査の結果で慢性蕁麻疹の罹病期間が予測できるか」、Tarboxら^{K9)}は「慢性蕁麻疹にルーチン検査を行った結果異常が見つかった患者数と治療への貢献の程度」をそれぞれテーマとしていた。甲状腺に対する自己免疫の検査^{K1)K2)K6)}については、いずれの報告でも慢性蕁麻疹患者では健常者に比較して抗甲状腺抗体の出現頻度が高値であった。また、自己血清皮内反応陽性群では陰性群に比べて抗甲状腺抗体の出現頻度が高値であった^{K7)}。しかし、一般的な血液、生化学的なルーチン検査により蕁麻疹の治療内容の恩恵を受けた患者は1,872人中1人であった。

考察：検査を扱った論文の目的、方法は多様で、特に一般臨床検査検査値の異常と治療内容の関係を検討した研究は乏しい。現時点では、すべての蕁麻疹に対する検査の意義または必要性を一律に結論づけるエビデンスはない。

文献

- K1) Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD: The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema, *Arch Dermatol*, 1998; 134: 1575-1580.
- K2) 片山一朗：蕁麻疹における臨床検査成績の検討，西日本皮膚科，2000; 62: 766-771.
- K3) Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al: Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticarial duration: a prospective study of 139 patients, *Allergy*, 2004; 59: 869-873.
- K4) Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J: Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity, *Arch Dermatol*, 1983; 119: 636-640.
- K5) O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW: Thyroid autoimmunity in chronic urticarial, *Br J Dermatol*, 2005; 153: 331-335.
- K6) Cebeci F, Tanrikut A, Topcu E, Onsun N, Kurtulmus N, Uras AR: Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity, *Eur J Dermatol*, 2006; 16: 402-405.
- K7) Turktas I, Gokcora N, Demirsoy S, Cakir N, Onal E: The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis, *Int J Dermatol*, 1997; 36: 187-190.
- K8) Verneuil L, Leconte C, Ballet JJ, et al: Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients, *Dermatology*, 2004; 208: 98-103.
- K9) Tarbox JA, Gutta RC, Radojicic C, Lang DM: Utility of routine laboratory testing in management of chronic urticaria/angioedema, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011; 107: 239-243.

2. 抗ヒスタミン薬

2-1. 急性蕁麻疹の抗ヒスタミン薬による治療

方法：2018年4月までに報告されている論文について、PubMedと医学中央雑誌を各々検索式[acute urticaria treatment AND (antihistamines OR histamine H1 antagonists)]、蕁麻疹 and 治療 and 抗ヒスタミン薬を用いて検索した。

結果：PubMedでは290件が抽出された。Randomized controlled study (RCT) OR clinical trialsでフィルターをかけたところ24件に絞られ、その中より純粋に急性蕁麻疹の臨床試験であり明確な結果を示しているものを検討したところ、8件の報告を抽出した。うち7件はRCT(うち1件はランダム化の方法が記載されておらず準RCTと考えた)、1件は非ランダム化比較試験(非RCT)であった。これらの報告のうち、文献K1)~K5)は抗ヒスタミン薬(いずれもジフェンヒ

ドラミン) 単独と、抗ヒスタミン薬に H2 拮抗薬 (シメジチン, ファモチジン) を併用した効果を比較検討したものであった。文献 K7), K8) は、抗ヒスタミン薬 (ジフェンヒドラミン, ロラタジン) 単独の効果と、プレドニゾロンを同時または先行して使用した場合の効果を比較検討したものであった。以上の報告は、いずれも既に発症した急性蕁麻疹に対する治療効果を検討したものであったが、文献 K6) では、アトピー性皮膚炎患児が予防的にセチリジンを内服した場合の急性蕁麻疹の出現状況について、プラセボ内服と比較検討されていた。医学中央雑誌では多数の文献が抽出されたが、純粋に急性蕁麻疹についての臨床試験は見つからなかった。

考察: 急性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の有効性を検討した報告では第一世代の抗ヒスタミン薬に関するものが多く、またプラセボ投与の効果を直接比較検討した報告は、アトピー性皮膚炎患児に予防的にセチリジンまたはプラセボを投与した文献⁶⁾ のみであった。しかし、急性蕁麻疹患者にプラセボを比較対照薬とした臨床試験を実施することは困難であり、今回検討した報告ではいずれも抗ヒスタミン薬の投与後症状が改善したことが示されていた。

文献

- K1) Moscati RM, Moore GP: Comparison of cimetidine and diphenhydramine in the treatment of acute urticaria, *Ann Emerg Med*, 1990; 19: 12-15.
- K2) Runge JW, Martinez JC, Caravati EM, Williamson SG, Hartsell SC: Histamine antagonists in the treatment of acute allergic reactions, *Ann Emerg Med*, 1992; 21: 237-242.
- K3) Pontasch MJ, White LJ, Bradford JC: Oral agents in the management of urticaria: patient perception of effectiveness and level of satisfaction with treatment, *Ann Pharmacother*, 1993; 27: 730-731.
- K4) Watson NT, Weiss EL, Harter PM: Famotidine in the treatment of acute urticarial, *Clin Exp Dermatol*, 2000; 25: 186-189.
- K5) Lin RY, Curry A, Pesola GR, et al: Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists, *Ann Emerg Med*, 2000; 36: 462-468.
- K6) Simons FE: Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 107: 703-706.
- K7) Pollack CV Jr, Romano TJ: Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone, *Ann Emerg Med*, 1995; 26: 547-551.
- K8) Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM: Acute

urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness, *Acta Derm Venereol*, 1996; 76: 295-297.

2-2. 慢性蕁麻疹の抗ヒスタミン薬による治療

方法: 2018年4月までに報告されている論文について、PubMedと医学中央雑誌から検索式 [chronic urticaria treatment AND (antihistamines OR histamine H1 antagonists) and (Randomized controlled study OR clinical trials)] および慢性蕁麻疹 and 治療 and 抗ヒスタミン薬を用いて検索した。

結果: PubMedでは344件が該当した。(systemic review or meta-analysis) でフィルターをかけたところ12件に絞られた。その中より目的に合う1件のsystemic review^{K1)}, 9件の報告^{K2)~K10)}を抽出した。医学中央雑誌では365件が該当した。さらにランダム化比較試験で絞り込んだ46件から目的に合う2文献^{K11)K12)}を抽出した。対象となる抗ヒスタミン薬はロラタジン 10 mg^{K2)}, セチリジン 10 mg^{K3)}, デスロラタジン 5 mg^{K4)}, エバスタチン 10 mg^{K5)}, フェキソフェナジン 180 mg^{K6)}, ケチフェンフマル 2 mg^{K7)}, オロパタジン 10 mg^{K11)}, ベポスタチン 20 mg^{K12)}ピラスチン 20 mg^{K8)}, ルパタジン 10 mg および 20 mg^{K9)}で、それぞれプラセボと比較検討し、いずれも慢性蕁麻疹に有効であると報告されている。また文献 K10) はデスロラタジン 5 mg とモンテルカスト 10 mg をそれぞれ単独投与した群と併用投与した群、プラセボ群と比較している。ここではデスロラタジン単独投与と併用投与のいずれも慢性蕁麻疹に効果を認めたが、両群間では治療効果に差はなかったと報告している。またsystemic review においては標準量の抗ヒスタミン薬は慢性蕁麻疹に対し有効かつ安全に使用できる一方、観察期間が最長3カ月までであり、今後は長期の観察が必要であると結論している^{K1)}。

考察: 慢性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の有効性を検討した報告はエビデンスレベルの高いものが多数見つかったが、特定の抗ヒスタミン薬の優越性を示す報告は見つからなかった。慢性蕁麻疹の治療において、標準量の抗ヒスタミン薬の投与は有効であると考えられる。

文献

- K1) Sharma M, Bennett C, Cohen SN, Carter B: H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria, *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; 14: CD006137.
- K2) Belaich S, Bruttman G, DeGreef H, et al: Comparative effects of loratadine and terfenadine in the treatment of

- chronic idiopathic urticaria, *Ann Allergy*, 1990; 64: 191-194.
- K3) Breneman D, Bronsky EA, Bruce S, et al: Cetirizine and astemizole therapy for chronic idiopathic urticaria: a double-blind, placebo-controlled, comparative trial, *J Am Acad Dermatol*, 1995; 33 (2 Pt 1): 192-198.
- K4) Monroe E, Finn A, Patel P, et al: Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 48: 535-541.
- K5) Peyri J, Vidal J, Marron J, et al: Ebastine in chronic urticaria: a double-blind placebo-controlled study, *J Dermatol Treat*, 1991; 2: 51-53.
- K6) Kaplan AP, Spector SL, Meeves S, et al: Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005; 94: 662-669.
- K7) Phanuphak P: Double-blind, placebo-controlled study of ketotifen in chronic urticaria, *J Allergy Clin Immunol*, 1987; 9: 138-143.
- K8) Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, et al: Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study, *Allergy*, 2010; 65: 516-528.
- K9) Dubertret L, Zalupca L, Cristodoulo T, et al: Once-daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Eur J Dermatol*, 2007; 17: 223-228.
- K10) Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al: Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticaria, *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 114: 619-625.
- K11) 西山茂夫, 岡本昭二, 石橋康正, 西川武二, 西岡清, 永井恒司: KW-4679 (塩酸オロパタジン)錠の慢性蕁麻疹に対する第III相比較試験 フマル酸ケトチフェンを対照薬とした二重盲検比較試験, *臨床医薬*, 2001; 17: 237-264.
- K12) 川島 眞, 原田昭太郎, 中島光好: TAU-284 (ベシル酸ベボタスチン)の慢性蕁麻疹に対する第III相臨床試験 プラセボを対照薬とした多施設二重盲検比較試験, *臨床医薬*, 2002; 18: 501-519.

2-3. 妊婦による抗ヒスタミン薬の使用

方法: 2016年9月現在までに報告されている論文について、PubMedとCochrane libraryから検索を行った。PubMedから、検索式“antihistamines AND pregnancy”を用いて1,842文献が抽出された。この結果を“English, Clinical trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial (RCT), Journal Article, Systematic Review, Humans”で絞込みをして得られた969文献から目的に合う8文献^{K1)~K8)}を抽出し

た。Cochrane libraryから検索式“antihistamines AND pregnancy”を用いて検索された9文献から目的に合う2文献^{K4)K5)}を抽出した。邦文の文献については、医学中央雑誌で検索が可能な1983年以降を検索した。検索式は「抗ヒスタミン薬 and 妊婦」を用いたところ69文献が抽出されたが、目的に合う論文は抽出されなかった。

結果: 妊婦に対する第一世代、第二世代抗ヒスタミン薬の安全性については、ほとんどの論文で有意な危険性は示されていない^{K1)~K8)}。ただし、Meta-Analysisやシステマティックレビュー^{K7)K8)}では、先天性奇形の頻度が有意に高いことを示唆する報告も散見されることから、人種差などの多様性も含めてさらなる研究が必要と考えられる。

考察: これまでに得られているデータからは、抗ヒスタミン薬の妊婦に対する投与はほぼ安全と考えてよいが、全く危険がないことが証明されているわけではないことには留意すべきである。すなわち投与例と対照に有意差がないということは、「危険性が証明できない」ことを意味するのであり、「安全性が証明された」ということを示しているのではない。

文献

- K1) Seto A, Einarson T, Koren G: Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis, *Am J Perinatol*, 1997; 14: 119-124.
- K2) Einarson A, Bailey B, Jung G, Spizzirri D, Baillie M, Koren G: Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1997; 78: 183-186.
- K3) Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, et al: Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis, *Drug Saf*, 2008; 31: 775-788.
- K4) Loebstein R, Lalkin A, Addis A, et al: Pregnancy outcome after gestational exposure to terfenadine: a multicenter prospective controlled study, *J Allergy Clin Immunol*, 1999; 104: 953-956.
- K5) Moretti ME, Caprara D, Coutinho CJ, et al: Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy: a multicenter study, *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111: 479-483.
- K6) Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A, et al: Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study, *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111: 1239-1243.
- K7) Etwel F, Djokanovic N, Moretti ME, et al: The fetal safety of cetirizine: an observational cohort study and meta-analysis, *J Obstet Gynaecol*, 2014; 34: 392-399.
- K8) Gilboa SM, Ailes EC, Rai RP, et al: Antihistamines and

birth defects: a systematic review of the literature, *Expert Opin Drug Saf*, 2014; 13: 1667-1698.

2-4. 授乳婦による抗ヒスタミン薬の使用

方法：2016年9月現在までに報告されている論文について、PubMedとCochrane libraryから検索式“(antihistamines) AND ((lactation) AND ((breast) AND ((feeding) OR milk)))”を用いて検索を行った。PubMedからは83文献が抽出され、この中から目的に合う4文献^{K1)~K4)}を抽出した。Cochrane libraryからは該当する文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌で検索式「抗ヒスタミン薬 and 授乳」を用いて検索が可能で1983年以降の文献を検索したところ、111文献が抽出されたが目的に合う論文は抽出されなかった。

結果：母親が内服した抗ヒスタミン薬は乳汁中に移行するが、その量はわずかであり、児の健康に影響するという証拠はない。文献K2)に、抗ヒスタミン薬を内服した母親85例中8例に児の異常が記録されているが、対照のない記述研究で、評価は困難である。

考察：対照群を設けた大規模臨床試験は存在しないのでエビデンスには乏しいが、理論的には母親が服用した常用量の抗ヒスタミン薬が児の健康に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられる。しかし乳汁中に薬剤が移行するのは事実であるので、その事実を踏まえた慎重な対応が必要である。

文献

- K1) Lucas Jr BD, Purdy CY, Scarim SK, Benjamin S, Abel SR, Hilleman DE: Terfenadine pharmacokinetics in breast milk in lactating woman, *Clin Pharmacol Ther*, 1995; 57: 398-402.
- K2) Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G: Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication, *J Obstet Gynecol*, 1993; 168: 1393-1399.
- K3) Hilbert J, Radwanski E, Affrime MB, Perentesis G, Symchowicz S, Zampaglione N: Excretion of loratadine in human breast milk, *J Clin Pharmacol*, 1988; 28: 234-239.
- K4) Spencer JP, Gonzalez III LS, Barnhart DJ: Medications in the breast-feeding mother, *Am Fam Physician*, 2001; 64: 119-126.

2-5. 慢性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の増量

方法：通常量の抗ヒスタミン薬で十分に症状が抑制されない慢性蕁麻疹患者を対象として、抗ヒスタミン薬を増量した場合の効果について、2018年4月、Cochranelibrary、PubMedおよび医学中央雑誌(1983年～)で検索した。Cochrane libraryで検索式 urticaria

and histamine H1 antagonists and dosage で検索すると21文献が抽出された。このうち目的に合致するものは2件^{K2)K4)}のみであった。PubMedで“chronic urticaria” and “histamine H1 antagonists administration and (dosage or up-dosing)”で検索すると151件が抽出された。このうち増量効果についての報告は4件^{K2)~K5)}であった。医学中央雑誌では、(蕁麻疹) and (抗ヒスタミン薬) and (増量) で絞り込むと46件が抽出された。そのうち目的に合致する情報が記載されていたのはその中の2件であった^{K1)K6)}。また、PubMedで1件のメタアナリシスがあった^{K7)}。

結果：文献K2)ではセチリジンを通常量の2倍に、文献K4)ではレボセチリジン、デスロラタジンをそれぞれ通常量の2倍、4倍まで増量し、いずれもその有効性を報告しているが、文献K3)ではセチリジンを3倍まで増量しても無効であったと報告している。なお、いずれの報告でも同じ錠剤またはカプセルの服用数を増やして増量しており、増量に関する盲検化はなされていない。文献K4)では患者アンケートによる後ろ向き研究であるが、通常量で治療抵抗性の慢性蕁麻疹に対し2倍量に増量した患者の40%、4倍量に増量した患者の54%が症状が著明に改善したと報告している。文献K1)では、塩酸エピナスチンを通常量の2倍に増量することで有意な症状改善が得られた。文献K6)では、ベポタスチンベシル酸塩を通常量内服して効果を認めなかった患者に対し2倍量に増量することで有意な症状改善がみられた。文献K7)では、抗ヒスタミン薬の増量は通常量の投与と比較して膨疹の数に有意な差はなかったが、痒痒の著明な改善を認めたと報告している。

考察：通常量の抗ヒスタミン薬で効果不十分な症例に対する抗ヒスタミン薬の増量効果は経験的によく知られている。しかし、効果不十分な症例に対して経時的に増量した場合の症状改善については、蕁麻疹の自然経過と増量の効果を区別することは困難である。文献K1)においてはセチリジン増量後得られた効果が薬剤の減量により減弱したことから、増量による効果であったことが示唆されているが、対象症例数が限られている。また、セチリジンの増量効果については、相反する結果が報告されており、対象集団による効果の違いも示唆される。なお、増量についての盲検化がなされた報告はなく、必ずしもすべての抗ヒスタミン薬についての研究報告はない。よって、現時点で十分なクリニカルエビデンスがあるとは言えない。しかし、

文献 K1) K2) K4)~K6) に示されるように、鎮静性の低い抗ヒスタミン薬を（最大 4 倍まで）増量しても重篤な副作用は見られておらず、難治例に対して抗ヒスタミン薬の増量は試みてもよいと考えられる。

文献

- K1) 古川福実, 太田智秋, 金内日出男: 掻痒性皮膚疾患に対する塩酸エピナスチン増量投与の有効性と安全性の検討, *日皮アレルギー誌*, 2006; 14: 97-102.
- K2) Kameyoshi Y, Tanaka T, Mihara S, Takahagi S, Niimi N, Hide M: Increasing the dose of cetirizine may lead to better control of chronic idiopathic urticaria: an open study of 21 patients, *Br J Dermatol*, 2007; 157: 803-804.
- K3) Asero R: Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses, *Clin Exp Dermatol*, 2007; 32: 34-38.
- K4) Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al: The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria, *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 125: 676-682.
- K5) Weller K, Ziege C, Staubach P, et al: H1-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects—a retrospective survey study, *PLoS One*, 2011; 6: e23931.
- K6) 川島 眞, 古江増隆, 秀 道広, 佐藤伸一, 宮地良樹: 慢性蕁麻疹における標準治療不応例に対するベボタスチンベシル酸塩増量の有用性の検討 (UPDATE trial), *臨床医薬*, 2013; 29: 1057-1070.
- K7) Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al: Up-dosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: A systematic review and meta-analysis, *Br J Dermatol*, 2016; 175: 1153-1165.

3. 慢性蕁麻疹の補助的治療薬

3-1. 慢性蕁麻疹の H2 拮抗薬による治療

方法: 慢性蕁麻疹に対する H2 拮抗薬併用治療について、2011 年頃～現在 2018 年 4 月現在までに報告されている論文を検索式“urticaria AND cimetidine”と“urticaria AND H1 AND H2”で PubMed から検索した。

結果: PubMed から、検索式“urticaria AND cimetidine”を用いて 3 論文が抽出され、そのうち検索内容に合致する文献として meta-analysis を 1 件認めしたが、急性蕁麻疹における H2 拮抗薬の併用に関する文献のみが解析に含まれており今回の目的には合致しないと判断した。検索式“urticaria AND H1 AND H2”を用いて 38 論文が抽出され、目的に合致する論文が 2 件抽出され、二重盲検 RCT が 1 件^{K8)}、後ろ向き症例集積研

究が 1 件^{K7)}であった。内容的には、H1 拮抗薬単独と比べて H1 拮抗薬と H2 拮抗薬の併用が効果ありとする文献が 4 件^{K1) K2) K4) K7)}、効果なしとする文献が 4 件^{K3) K5) K6) K8)}であった。

考察: H1 拮抗薬と H2 拮抗薬の併用が効果ありとする文献となしとする文献が相半ばしており、併用が H1 単独に比較して効果が勝るとする根拠は弱い。

文献

- K1) Monroe EW, Cohen SH, Kalbfleisch J, et al: Combined H1 and H2 antihistamine therapy in chronic urticarial, *Arch Dermatol*, 1981; 117: 404-407.
- K2) Bleehen SS, Thomas SE, Greaves MW, et al: Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized double-blind study, *Br J Dermatol*, 1987; 117: 81-88.
- K3) Simons FE, Sussman GL, Simons KJ: Effect of the H2-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the H1-antagonists hydroxyzine and cetirizine in patients with chronic urticarial, *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 95: 685-693.
- K4) Paul E, Bödeker RH: Treatment of chronic urticarial with terfenadine and ranitidine. A randomized double blind study in 45 patients, *Eur J Clin Pharmacol*, 1986; 31: 277-280.
- K5) Commens CA, Greaves MW: Cimetidine in chronic idiopathic urticaria: a randomized double-blind study, *Br J Dermatol*, 1978; 99: 675-679.
- K6) Cook LJ, Shuster S: Lack of effect of cimetidine in chronic-idiopathic urticarial, *Acta Derm Venereol*, 1983; 63: 265-267.
- K7) Ogawa Y, Ichinokawa Y, Hiruma M, et al: Retrospective cohort study on combination therapy with the histamine H2-receptor antagonist lafutidine for antihistamine-resistant chronic urticaria, *J Dermatolog Treat*, 2013; 24: 463-465.
- K8) Guevara-Gutierrez E, Bonilla-Lopez S, Hernández-Arana S, Tlacuilo-Parra A: Safety and efficacy of cetirizine versus cetirizine plus ranitidine in chronic urticaria: Double-blind randomized placebo-controlled study, *J Dermatolog Treat*, 2015; 26: 548-550.

3-2. 慢性蕁麻疹の抗ロイコトリエン薬による治療

方法: 2018 年 3 月までに報告されている論文について PubMed から検索式“urticaria AND montelukast”を用いて 94 文献が抽出された。このうち慢性蕁麻疹に対する H1 拮抗薬と抗ロイコトリエン薬の併用の効果を調査した試験に 8 件が該当した。さらに PubMed から検索式“urticaria AND leukotriene antagonist”を用いて 166 文献が抽出された。このうち慢性蕁麻疹に対する H1 拮抗薬と抗ロイコトリエン薬の併用の効果を調査した文献で重複しないものが 2 件報告されてお

り、関連する報告としては合計10件が見つかった。また、システマティックレビューが3件見つかった。

Cochrane libraryで同様の検索式で追加される文献は見つからなかった。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“蕁麻疹 AND モンテルカスト”を用いて24文献が、また、“蕁麻疹 AND 抗ロイコトリエン薬”を用いて77文献が抽出された。しかし慢性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬と抗ロイコトリエン薬の併用の効果を調査した文献は見つからなかった。

結果：併用が有意に効果ありとする文献が8件^{K1)~K3)K6)K8)~K10)K13)}、有意差なしとする文献が2件^{K4)K5)}、さらに3件のシステマティックレビュー^{K7)K11)K12)}があった。また、効果ありとしたものでもその程度は報告者により様々であった。システマティックレビューでは、抗ロイコトリエン薬は抗ヒスタミン薬の代替薬とはなりえないが、難治性の蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬との併用において効果が期待できるとする点は概ね一致していた。

考察：難治性蕁麻疹に対する抗ロイコトリエン薬の併用の有用性を支持する弱いエビデンスがある。

文献

- K1) Wan KS: Efficacy of leukotriene receptor antagonist with an anti-H1 receptor antagonist for treatment of chronic idiopathic urticarial, *J Dermatolog Treat*, 2009; 20: 194-197.
- K2) Erbagci Z: The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study, *J Allergy Clin Immunol*, 2002; 110: 484-488.
- K3) Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, et al: Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Clin Exp Allergy*, 2004; 34: 1401-1407.
- K4) Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al: Randomized placebo-controlled trial comparing desloratadine and montelukast in monotherapy and desloratadine plus montelukast in combined therapy for chronic idiopathic urticarial, *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 114: 619-625.
- K5) Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA: The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results, *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113: 134-140.
- K6) Sanada S, Tanaka T, Kameyoshi Y, et al: The effectiveness of montelukast for the treatment of antihistamine-resistant chronic urticarial, *Arch Dermatol Res*, 2005; 297: 134-138.
- K7) Di Lorenzo G, D'Alcamo A, Rizzo M, et al: Leukotriene receptor antagonists in monotherapy or in combination with antihistamines in the treatment of chronic urticaria: a systematic review, *J Asthma Allergy*, 2008; 2: 9-16.
- K8) Kosnik M, Subic T: Add-on montelukast in antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria, *Respir Med*, 2011; 105 suppl 1: S84-88.
- K9) Khan S, Lynch N: Efficacy of montelukast as added therapy in patients with chronic idiopathic urticaria, *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2012; 11: 235-243.
- K10) Wan KS, Chang YS: Efficacy of leukotriene receptor antagonist with anti-H1 receptor antagonist plus anti-H2 receptor antagonist for treatment of redractory chronic idiopathic urticaria, *J Dermatolog Treat*, 2014; 25: 459-461.
- K11) de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S: Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review, *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2014; 10: 24.
- K12) Mitchell S, Balp MM, Samuel M, et al: Systemic review of treatments for chronic spontaneous urticaria with inadequate response to licensed first-line treatments, *Int J Dermatol*, 2015; 54: 1088-1104.
- K13) Sarkar TK, Sil A, Pal S, et al: Effectiveness and safety of levocetirizine 10mg versus a combination of levocetirizine 5mg and montelukast 10mg in chronic urticaria resistant to levocetirizine 5mg: A double-blind, randomized, controlled trial, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2017; 83: 561-568.

3-3. 慢性蕁麻疹のジアフェニルスルフォンによる治療

方法：2018年4月現在までに報告されている論文についてPubMedから検索式“urticaria AND dapsone”を用いて102文献が抽出された。このうち慢性蕁麻疹に対するH1拮抗薬とdiaphenylsulfoneの併用の効果を調査した試験は前回のガイドラインで抽出された2件^{K1)K2)}に加えて更に1件^{K3)}の計3件が抽出された。Cochrane libraryで同様の検索式で6文献が抽出されたが、そのうち目的に合致した2件^{K2)K3)}はいずれもPubMedで検索し抽出されたものであった。

結果：RCTにて検討した文献が2件^{K1)K3)}、オープン試験が1件^{K2)}で、いずれも効果ありとされた。

考察：現時点ではdiaphenylsulfoneが慢性蕁麻疹に効果があるとする二重盲検対照比較試験によるエビデンスがあり、難治性例には試みてよい。

文献

- K1) Cassano N, D'Argento V, Filotico R, Vena GA: Low-dose dapsone in chronic idiopathic urticaria: preliminary results of an open study, *Acta Derm Venereol*, 2005; 85: 254-255.
- K2) Engin B, Ozdemir M: Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapsone plus

antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008; 22: 481-486.

- K3) Morgan M, Cooke A, Rogers L, Adams-Huet B, Khan DA: Double-blind placebo-controlled trial of dapsone in antihistamine refractory chronic idiopathic urticaria, *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014; 2: 601-606.

3-4. 慢性蕁麻疹のグリチルリチン製剤による治療

方法：2018年4月までに報告されている論文についてPubMedから検索式“chronic urticaria AND glycyrrhizin”を用いたところ、文献は見つからなかった。Cochrane libraryで同様の検索式を用いたところ、1文献が抽出された^{K5)}。また、医学中央雑誌から検索式“蕁麻疹とグリチロン”を用いて16文献が、“蕁麻疹と強力ネオミノファーゲン”を用いて10件が抽出された。このうち5例以上の慢性蕁麻疹に対して抗ヒスタミン薬との併用を検討した1件を解析した^{K4)}。さらに株式会社ミノファーゲン製薬が収集した蕁麻疹に対するグリチルリチン製剤の効果を検討した文献のうち1982年以前の34文献のうち、慢性蕁麻疹10例以上に対する効果を検討したもの3件^{K1)~K3)}を併せて、合計5件を解析した。

結果：RCTにて検討した文献では、慢性蕁麻疹に対して抗ヒスタミン薬とグリチルリチン製剤を併用した群では抗ヒスタミン薬単独群に対し有意差を持って効果が高かった^{K5)}。その他の4件はオープン試験にて慢性蕁麻疹に対する強力ネオミノファーゲンC[®]およびグリチロン錠2号[®]の効果を検討したもので、3割程度の症例で有効以上と判定されていた^{K1)~K4)}。

考察：グリチルリチン製剤は、抗ヒスタミン薬にて効果不十分例には試みてよい。

文献

- K1) 旗持 淳, 植木 等：湿疹・蕁麻疹におけるグリチロン錠二号の使用経験, *MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW*, 1989; 34: 289-295.
 K2) 石田 啓：2, 3皮膚疾患に対するグリチロン錠の単独投与効果について, *MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW*, 1989; 6: 119-124.
 K3) 中平正美, 松山隆三, 鶴見和弘：皮膚科領域における強力ネオミノファーゲンCの使用経験, *新薬と臨床*, 1956; 5: 927-933.
 K4) 阿部清雄：皮膚科領域に於ける強力ネオミノファーゲンCの治験, *診療室*, 1955; 7: 122-126.
 K5) Zhang Y, Shang T: Observation of therapeutic effect of mizolastine combined with compound glycyrrhizin in chronic idiopathic urticaria, *J Clin Dermatol (Chinese)*, 2012; 41: 695-698.

3-5. 慢性蕁麻疹のワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液による治療

方法：2018年4月現在までに報告されている論文についてPubMedから検索式“urticaria AND neurotrophin”を用いて1文献が抽出された。これは慢性蕁麻疹に対するワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出物の併用の効果を調査した試験に該当しなかった。Cochrane libraryで同様の検索式で抽出される文献は見つからなかった。医学中央雑誌から検索式“慢性蕁麻疹とノイロトロピン”を用いて6文献が抽出された。これらのうち慢性蕁麻疹に対するワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液の併用の効果を調査した試験に2件が該当した。さらに日本臓器製薬株式会社が収集した蕁麻疹に対するワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液の効果を検討した9文献を加えて11件を収集した。このうちRCTにて検討した1件^{K1)}、および10例以上の慢性蕁麻疹の症例集積研究3件^{K2)~K4)}を解析した。

結果：RCTにて検討した文献では痒痒抑制がみられる傾向が得られた^{K1)}。症例集積研究では26例中7例、11例中8例、10例中9例で改善以上の効果が得られた^{K2)~K4)}。

考察：ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出物が慢性蕁麻疹に効果があるとする根拠は弱い。抗ヒスタミン薬にて効果不十分例には試みてよい。

文献

- K1) ノイロトロピン研究班：二重盲検法によるノイロトロピンの止痒効果の検討—慢性蕁麻疹, 湿疹・皮膚炎群を対象として—, *西日皮*, 1979; 41: 552-559.
 K2) 竹村 司, 大熊一朝, 高田任康：種々の皮膚疾患に対するノイロトロピン[®]特号の止痒効果, *基礎と臨床*, 1982; 16: 379-386.
 K3) 佐久間満里子, 飯島茂子, 星野 稔, 堀内早苗, 内藤瑠一, 上野賢一：ノイロトロピン特号3ccの止痒効果の検討, *皮膚科紀要*, 1989; 84: 289-293.
 K4) 増子倫樹, 池田和人, 山口茂光ほか：各種そう痒性皮膚疾患に対するノイロトロピン[®]特号3ccの止痒効果の検討, *新薬と臨床*, 1991; 38: 93-100.

3-6. 慢性蕁麻疹のトラネキサム酸による治療

方法：2018年4月現在までに報告されている論文について、Cochrane library, PubMedから検索を行った。Cochrane libraryから検索式“urticaria AND tranexamic acid”を用いて検索された4文献が抽出され、目的に合う1文献^{K1)}が見つかった。また、PubMedから、同じ検索式を用いて153文献が抽出された。こ

の中から“Humans, Clinical Trial, Editorial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Case Reports, Classical Article, Clinical Conference, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, English”によって絞込みをして68文献が得られたが、目的に合う文献は2文献^{K1)K2)}あり、そのうち1文献はCochrane libraryから抽出された文献と同一であった。医学中央雑誌から検索式“蕁麻疹 and (Tranexamic Acid (TH) or トランサミン (AL) or トラネキサム酸 (AL))”を用いたところ113文献が抽出された。このうちの多くが血管性浮腫に関連する論文であったが、対象患者が慢性蕁麻疹と明確に記載のないものは除外するなどした結果、本目的に合う1文献^{K3)}が見つかった。

結果：抽出された海外論文2編のうち1編^{K1)}では、プラセボと比べ効果に有意差がみられなかった。この文献はクロスオーバーで行われた、プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験で行われており、唯一のランダム化比較試験である。もう1編^{K2)}は、D-dimer高値で抗ヒスタミン薬とステロイドに抵抗性の慢性蕁麻疹8例中5例においてトラネキサム酸内服とヘパリン皮下注射の併用療法が有効であったという症例集積研究である。国内論文^{K3)}では34例中10例(29.4%)が奏効し、うち著効3例はすべて10歳代であったとする症例集積研究がある。

考察：海外のガイドラインのうち、英国BSACI guideline^{K4)}では、トラネキサム酸は通常の蕁麻疹を伴わない血管性浮腫において有効性なことがあるが、効果に関するエビデンスレベルは低く、経験的見地から難治例に限り考慮して良いとされている。一方、2018年に発表された国際ガイドライン^{K5)}では、1977年に報告された唯一のRCT^{K1)}の結果を根拠に慢性蕁麻疹に対する一般的な治療薬としてトラネキサム酸を用いることに否定的である。また、その他のガイドライン^{K6)}にも記載がないことも考慮すると、現段階では慢性蕁麻疹に対してトラネキサム酸を積極的に使用することは推奨できない。ただし、我が国では種々の治療に抵抗性を示す症例に慣例的に使用されてきた経緯があり、今後さらにエビデンスレベルの高いランダム化比較試験やサブグループ解析により評価される必要がある。

文献

- K1) Laurberg G: Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study, *Acta Derm Venereol*, 1977; 57: 369-370.
- K2) Asero R, Tedeschi A, Cugno M: Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study, *Int Arch Allergy Immunol*, 2010; 152: 384-389.
- K3) 妹尾浩一, 木下三枝子, 高垣謙二: 蕁麻疹に対するトランサミンの効果, *薬理と治療*, 1978; 6: 1221-1224.
- K4) Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT: BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema, *Clin Exp Allergy*, 2015; 45: 547-565.
- K5) Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al: The EAACI/GA² LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2017 revision and update, *Allergy*, 2018; 73: 1393-1414.
- K6) Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al: The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update, *J Allergy Clin Immunol*, 2014; 133: 1270-1277.

3-7. 慢性蕁麻疹の抗不安薬による治療

方法：慢性蕁麻疹の抗不安薬による治療に関して、2018年5月までに報告されている文献についてPubMedとCochrane libraryから検索式“chronic urticaria AND antianxiety agents or drugs”, “chronic urticaria AND psychotropics”を、医学中央雑誌から[蕁麻疹と抗不安薬]を用いて検索した。

結果：PuMedでは、検索式“chronic urticaria AND antianxiety drugs”を用い8件の文献が抽出され、clinical trialで絞り込むと1件の文献が抽出された。次に、検索式“chronic urticarial AND psychotropics”を用いて2件の文献が抽出されたがRCTではない症例集積研究および症例報告であった。Cochrane Library, 医中誌では目的に合致する文献は抽出されなかった。

考察：検索式“chronic urticaria AND antianxiety drugs”で抽出された文献は、ベンゾジアゼピン系の短期間作用型抗不安薬および筋弛緩薬の一種であるアルプラゾラムの慢性蕁麻疹に対する有効性を述べているが、症例数が6名と少数^{K1)}であり、その後奏効機序や治療期間、投与量などに問題があるとの指摘を受けていた^{K2)}。検索式“chronic urticaria, psychotropics”で抽出された文献は、症例報告^{K3)}と症例集積研究^{K4)}の各1件で、いずれも抗ヒスタミン薬と抗不安薬の併用治療は心理テストで高得点を示す慢性蕁麻疹症例において効果があるとする報告であった。

現時点では、慢性蕁麻疹の抗不安薬の治療は明らかに有用性は証明されておらず、適応については慎重に検討する必要がある。

文献

- K1) Dueñas-Laita A, Ruiz-Muñoz P, Armentia A, Pinacho F, Martín-Armentia B: Successful treatment of chronic drug-resistant urticaria with alprazolam, *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 123: 504-505.
- K2) Zhong J, Hu N, Du Y, Li L: Comment on the successful treatment by Dueñas-Laita et al of chronic drug-resistant urticaria with alprazolam, *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 125: 1172.
- K3) Hashiro M: Psychosomatic treatment of a case of chronic urticarial, *J Dermatol*, 1995; 22: 686-689.
- K4) Hashiro M, Yamatodani Y: A combination therapy of psychotropic drugs and antihistaminics or antiallergics in patients with chronic urticaria, *J Dermatol Sci*, 1996; 11: 209-213.

3-8. 慢性蕁麻疹の漢方薬による治療

方法：2018年3月現在までに報告されている論文についてPubMedから検索式“chronic urticaria AND herbal medicine”を用いて10文献が抽出された。このうち本目的に合致した2件^{K1)K2)}を解析した。Cochrane libraryから検索式“chronic urticaria AND herbal medicine”を用いて2論文が抽出されたが、目的に合致する文献はなかった。医学中央雑誌から検索式“慢性蕁麻疹/AL and (漢方薬/TH or 漢方/AL)”を用いて50文献が抽出された。このうち2011年のガイドラインのCQ9-7(慢性蕁麻疹に漢方薬の併用は有用か)で抽出された症例報告と専門家の意見^{154)~157)}以外で本目的に合致する4文献^{K1)~K4)}を解析した。

結果：対象群を伴わない1件の研究^{K1)}と、3件の症例報告^{K2)~K4)}はいずれも慢性蕁麻疹に漢方薬が有効とするものであった。その他、慢性蕁麻疹の難治例に対し個々の症例の証を踏まえた上で、漢方薬の使用を推奨する専門家の意見が2件^{K5)K6)}抽出された。

考察：慢性蕁麻疹に対する漢方薬の効果はエビデンスレベルの低い臨床研究で有効と報告されている。その他、慢性蕁麻疹に対し漢方薬が有効とする多くの症例報告や専門家の意見が存在する。

文献

- K1) Kim JH, Park SS: Retrospective case series on Gwakhy-angjeonggi-san prescribed to patients with chronic urticaria, *Complement Ther Med*, 2015; 23: 806-809.
- K2) Kato S, Kato TA, Nishie H, et al: Successful treatment of chronic urticaria with a Japanese herbal medicine, yoku-

kansan, *J Dermatol*, 2010; 37: 1066-1067.

- K3) 橋本喜夫：慢性蕁麻疹の漢方療法, 日本東洋医学雑誌, 2011; 62: 256-261.
- K4) 河野吉成, 三浦於菟：安中散が有効であった慢性蕁麻疹の一例, 漢方研究, 2011; 472: 4-7.
- K5) 猪又直子：抗ヒスタミン薬に抵抗する慢性特発性蕁麻疹の効果的対策, *Derma*, 2012; 194: 12-20.
- K6) 磯村知子：臨床 慢性蕁麻疹と漢方治療, アレルギー・免疫, 2016; 23: 398-403.
- 154) 夏秋 優：慢性蕁麻疹に対する漢方治療, *MB Derma*, 2005; 105: 42-46.
- 155) 小林裕美：蕁麻疹, 水野修一：漢方内科学, 京都, メディカルビューコン, 2007, 704-705.
- 156) 二宮文乃：蕁麻疹, 皮膚疾患の漢方治療, 東京, 源草社, 2008, 139-146.
- 157) 橋本喜夫：各種皮膚疾患に対する漢方療法－病名投与法と漢方診療問診表による方剤の選択－, 皮膚科における漢方治療の現況 11, 東京, 総合医学社, 1999, 3-27.

4. 慢性蕁麻疹の試行的治療

4-1. 慢性蕁麻疹のシクロスポリンによる治療

方法：慢性蕁麻疹のシクロスポリンによる治療について、2011年頃～2018年3月現在までに報告されている論文を、Cochrane LibraryとPubMedから検索式urticaria AND cyclosporineで検索した。医学中央雑誌では慢性蕁麻疹/AL and (ciclosporin/TH or シクロスポリン/AL)で検索を行った。

結果：Cochrane Libraryでは、8件が抽出されたが、目的に合う文献は1件であった。PubMedでは79件が抽出され、目的に合うclinical trialは2件であった。RCTはなく、いずれも症例集積研究であった。医学中央雑誌では、20件が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。前回のガイドラインで抽出した5件^{K1)~K5)}、および今回抽出した1件^{K6)}は、いずれも重症慢性蕁麻疹患者を対象とした研究であった。文献K1)K5)ではプラセボを対象とした二重盲検ランダム化比較試験によりシクロスポリンの有効性が示されている。文献K3)は投与期間16週間の二重盲検ランダム化比較試験として開始されたが、40例中16例で激しい症状の増悪を認めたため2週間で中止、増悪群がいずれもプラセボ群であったことから全例をシクロスポリン群に変更して症例集積研究となっている。文献K4)はシクロスポリン1カ月投与と3カ月投与を比較した試験である。1カ月投与による有効性が示されているが、3カ月投与してもさらなる改善は見られなかったとの結果であった。文献K2)ではシクロスポリンとプレドニゾンの効果が比較され、シクロスポリンの有効性が報告されている。文献K6)は症例集積研究

であるが、自己血清皮内テスト (ASST) 陽性患者に対する高い有効性が示されている。いずれの試験においてもシクロスポリンの有効性が示されていた。また、重篤な有害事象は記載されていない。

考察：シクロスポリンは皮膚科領域においても比較的使用経験の多い薬剤であり、使用上注意すべき事象もよく知られている。複数のエビデンスレベルの高い研究によりシクロスポリンの有効性が示されていることから、抗ヒスタミン薬を中心とした治療に抵抗性の重症慢性蕁麻疹患者に対しては試みてよい治療と考えられる。ただし、適切な投与期間については今後の検討課題でもある。また、最近の症例集積研究^{K6)}を含め、投与終了後長期にわたり蕁麻疹の再燃が見られなかった症例の記載も目立ち、予後を改善する可能性も示唆されているが、この点についての十分な検討はなされていない。

文献

- K1) Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al: Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticarial, *Br J Dermatol*, 2000; 143: 365-372.
- K2) Loria MP, Dambra PP, D'Oronzio L, et al: Cyclosporin A in patients affected by chronic idiopathic urticaria: a therapeutic alternative, *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2001; 23: 205-213.
- K3) Di Gioacchino M, Di Stefano F, Cavallucci E, et al: Treatment of chronic idiopathic urticaria and positive autologous serum skin test with cyclosporine: clinical and immunological evaluation, *Allergy Asthma Proc*, 2003; 24: 285-290.
- K4) Baskan EB, Tunali S, Turker T, Saricaoglu H: Comparison of short-and long-term cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticarial, *J Dermatolog Treat*, 2004; 15: 164-168.
- K5) Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P; Neo-I-30 Study Group: Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebocontrolled trial, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55: 705-709.
- K6) Boubouka CD, Charissi C, Kouimintzis D, Kalogeromitros D, Stavropoulos PG, Katsarou A: Treatment of autoimmune urticaria with low-dose cyclosporin A: A one-year follow-up, *Acta Derm Venereol*, 2011; 91: 50-54.

4-2. 慢性蕁麻疹の IVIG による治療

方法：慢性蕁麻疹の免疫グロブリン静注による治療について、2011年頃～2018年3月現在までに報告されている論文を、Cochrane Library と PubMed から検索式 urticaria AND immunoglobulins, intravenous を用いて検索を行った。医学中央雑誌では、慢性蕁麻疹/

AL and ((@IgG/TH and @ 静脈内注入/TH) or IVIG/AL) で検索を行った。

結果：Cochrane Library では、1件も抽出されなかった。PubMed では15件が抽出され、目的に合う文献は1件で症例集積研究^{K4)}であった。医学中央雑誌では3件が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

考察：前回のガイドラインで取り上げた3件と合わせ、採択した4件の文献はすべて症例集積研究で、いずれも免疫グロブリン静注の有効性が報告されている。よって IVIG は慢性蕁麻疹に対して奏効する可能性があるが、そのエビデンスは症例集積研究のレベルに留まり、現時点では QOL 障害の大きい難治例に限り試みても良い試行的な治療と考えられる。

文献

- K1) O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, et al: Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticarial, *Br J Dermatol*, 1998; 138: 101-106.
- K2) Asero R: Are IVIG for chronic unremitting urticaria effective? *Allergy*, 2000; 55: 1099-1101.
- K3) Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, et al: Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticarial, *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2007; 39: 237-242.
- K4) Jandus P, Hausmann O, Pichler WJ, Helbling A: Intravenous immunoglobulin in urticarial, *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2013; 23: 71-73.

4-3. 慢性蕁麻疹の血漿交換による治療

方法：慢性蕁麻疹の血漿交換による治療について、2011年頃～2018年3月現在までに報告されている論文を、Cochrane Library と PubMed から検索式 urticaria AND plasmapheresis を用いて検索を行った。医学中央雑誌では慢性蕁麻疹/AL and (血漿交換/TH or 血漿交換/AL) で検索を行った。

結果：Cochrane Library では1件抽出されたが、目的に合う文献ではなかった。PubMed では13件が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。医学中央雑誌では2件抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

考察：今回の検索で新たに追加すべき文献はなかった。慢性蕁麻疹に対する血漿交換治療に関する研究報告は、8例を対象とした症例集積研究1件と2件の症例報告のみであった。複数の症例で血漿交換の有効性が示されているが、文献 K1) K2) では有効例でもその効果は短期間に限られていたものが多く、文献 K2)

では3回の血漿交換治療後1年間免疫療法が併用された。従って、本治療はQOL障害の大きい難治例に対して試みてよい試行的な治療とはいえるが、治療後の長期的予後についての知見は乏しく、侵襲の大きさも考慮すると、適応については慎重に検討する必要がある。

文献

- K1) Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW: Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticarial, *Lancet*, 1992; 339: 1078-1080.
- K2) 石地尚興, 谷野千鶴子, 上出良一, 中川秀己, 大森一範: 自己免疫性皮膚疾患に対する血漿交換療法, *臨床皮膚科*, 2007; 61: 1017-1020.
- K3) Jiang X, Lu M, Ying Y, Feng J, Ye Y: A case report of double-filtration plasmapheresis for the resolution of refractory chronic urticarial, *Ther Apher Dial*, 2008; 12: 505-508.

4-4. 慢性蕁麻疹のワルファリンによる治療

方法: 慢性蕁麻疹のワルファリンによる治療について、2010年5月から2018年3月までに報告されている論文を、Cochrane library および PubMed で検索式 urticaria AND warfarin を、医学中央雑誌で慢性蕁麻疹/AL and (Warfarin_TH or ワルファリン/AL) を用いて検索した。

結果: Cochrane library では9件の、PubMed では4件の文献が新たに抽出されたが、目的に合致した文献は抽出されなかった。また、医学中央雑誌では新たに7件が抽出され、また2件の症例報告(会議録)が抽出されたが、目的に合致した文献はなかった。すなわち前回のガイドラインにおける検索結果と合わせると、Cochrane library では33件抽出され、1件^{K1)}が目的に合致した。PubMed では20件が抽出され、RCTは1件^{K1)}、他に複数の症例を対象とした臨床研究が2件^{K2)K3)}あった。

考察: 慢性蕁麻疹に対するワルファリン治療についてはエビデンスレベルが高いとされるクロスオーバースタディにより有効性が報告されているが、対象がオープンスタディにより有効性が示された3例にとどまっている^{K1)}。また、3つの症例集積研究のうち、8例中6例で有効(3例で著効)^{K1)}、5例中4例で有効(total response 2例, partial response 2例)^{K2)}とある程度の効果が期待できるものの、相反する報告(4例中4例すべてで無効)^{K3)}もある。これらのことから、現時点ではQOL障害の大きい難治例に限り試みても良い試行的な治療と考えられる。

文献

- K1) Parslew R, Pryce D, Ashworth J, Friedmann PS: Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema, *Clin Exp Allergy*, 2000; 30: 1161-1165.
- K2) Mahesh PA, Pudupakkam VK, Holla AD, Dande T: Effect of warfarin on chronic idiopathic urticarial, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2009; 75: 187-189.
- K3) Barlow RJ, Greaves MW: Warfarin in the treatment of chronic urticaria_angio-edema, *Br J Dermatol*, 1992; 126: 415-416.

4-5. 慢性蕁麻疹のメトトレキサートによる治療

方法: 慢性蕁麻疹のメトトレキサートによる治療について、2011年頃~2018年3月現在までに報告されている論文を、Cochrane Library と PubMed から検索式 urticaria AND methotrexate で検索を行った。医学中央雑誌では、慢性蕁麻疹/AL and (Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL) で検索を行った。

結果: Cochrane Library では24件抽出され、1件のRCT^{K5)}があった。PubMed では26件が抽出され、そのうち目的に合う文献は2件で、1件のRCT^{K5)}と1件の症例集積研究^{K4)}があった。医学中央雑誌では1件も抽出されなかった。

考察: 前回のガイドラインにおける検索結果と合わせ、慢性蕁麻疹に対してメトトレキサートの有効性を示唆する複数の報告がある。しかし、3件の症例集積研究^{K2)~K4)}と1件の症例報告^{K1)}では有効性が報告されているものの、唯一のRCT^{K5)}では抗ヒスタミン薬との併用効果は否定的であった。従って本治療は、現時点ではQOL障害の大きい難治例に限り試みても良い試行的な治療と考えられる。

文献

- K1) Gach JE, Sabroe RA, Greaves MW, Black AK: Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases, *Br J Dermatol*, 2001; 145: 340-343.
- K2) Montero Mora P, González Pérez Mdel C, Almeida Arvizu V, Matta Campos JJ: Autoimmune urticaria. Treatment with methotrexate, *Rev Alerg Mex*, 2004; 51: 167-172.
- K3) Perez A, Woods A, Grattan CE: Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticarial, *Br J Dermatol*, 2010; 162: 191-194.
- K4) Sagi L, Solomon M, Baum S, Lyakhovitsky A, Trau H, Barzilai A: Evidence for methotrexate as a useful treatment for steroid-dependent chronic urticarial, *Acta Derm Venereol*, 2011; 91: 303-306.
- K5) Sharma VK, Singh S, Ramam M, Kumawat M, Kumar R: A randomized placebo-controlled double-blind pilot

study of methotrexate in the treatment of H1 antihistamine-resistant chronic spontaneous urticarial, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2014; 80: 122-128.

4-6. 慢性蕁麻疹のシクロフォスファミドによる治療

方法：慢性蕁麻疹のシクロフォスファミドによる治療について、2011年頃～2018年3月現在までに報告されている論文を、Cochrane LibraryとPubMedから検索式 urticaria AND cyclophosphamide を用いて検索を行った。医学中央雑誌では、慢性蕁麻疹/AL and (Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL) で検索を行った。

結果：Cochrane Library では11件抽出されたが、目的に合う論文はなかった。PubMed では12件抽出されたが、目的に合う論文はなかった。医学中央雑誌では1件も抽出されなかった。

考察：今回の検索で新たに追加すべき文献はなかった。慢性蕁麻疹に対し、シクロフォスファミドが奏効する可能性はあるが、そのエビデンスは2件の症例報告に留まり、現時点ではQOL障害の大きい難治例に限り試みても良い試行的な治療としかいえない。

文献

- K1) Bernstein JA, Garramone SM, Lower EG: Successful treatment of autoimmune chronic idiopathic urticarial with intravenous cyclophosphamide, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002; 89: 212-214.
- K2) Asero R: Oral cyclophosphamide in a case of cyclosporine and steroid-resistant chronic urticaria showing autoreactivity on autologous serum skin testing, *Clin Exp Dermatol*, 2005; 30: 582-583.

4-7. 慢性蕁麻疹のタクロリムスによる治療

方法：慢性蕁麻疹のタクロリムスによる治療について、2011年頃～2018年3月現在までに報告されている論文を、Cochrane LibraryとPubMedから検索式 urticaria AND tacrolimus で検索を行った。医学中央雑誌では、慢性蕁麻疹/AL and (tacrolimus/TH or タクロリムス/AL) で検索を行った。

結果：Cochrane Library では3件抽出されたが、目的に合う論文はなかった。PubMed では11件抽出されたが、目的に合う論文はなかった。医学中央雑誌では1件が抽出されたが、目的に合う論文ではなかった。

考察：今回の検索で新たに追加すべき文献はなかった。慢性蕁麻疹に対し、タクロリムスが奏効する可能性はあるが、そのエビデンスは1件の症例集積研究に留まり、19例中12例(63.2%)で有効と評価された。

本治療は、現時点ではQOL障害の大きい難治例に限り試みても良い試行的な治療と考えられる。

文献

- K1) Kessel A, Bamberger E, Toubi E: Tacrolimus in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria: an open-label prospective study, *J Am Acad Dermatol*, 2005; 52: 145-148.

4-8. 慢性蕁麻疹のミコフェノール酸による治療

方法：慢性蕁麻疹のミコフェノール酸による治療について、2011年頃～2018年3月現在までに報告されている論文を、Cochrane LibraryとPubMedから検索式 urticaria AND mycophenolate を用いて検索を行った。医学中央雑誌では、慢性蕁麻疹/AL and (“Mycophenolate Mofetil”/TH or ミコフェノール酸モフェチル/AL) で検索を行った。

結果：Cochrane Library では1件抽出されたが、目的に合う論文は見つからなかった。PubMedでは19件抽出されたが、RCTはなく、症例集積研究^{K2)}と症例報告^{K3)}が1件ずつであった。医学中央雑誌では1件が抽出されたが、目的に合う論文は見つからなかった。

考察：慢性蕁麻疹に対し、ミコフェノール酸モフェチルが奏効する可能性はあるが、そのエビデンスは2件の症例集積研究(9例^{K1)}および19例^{K2)})のレベルに留まり、現時点ではQOL障害の大きい難治例に限り試みても良い試行的な治療と考えられる。

文献

- K1) Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E, Pollack S: Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids, *Int J Dermatol*, 2006; 45: 1224-1227.
- K2) Zimmerman AB, Berger EM, Elmariah SB, Soter NA: The use of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune and chronic idiopathic urticaria: experience in 19 patients, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 66: 767-770.
- K3) Raghavendran RR, Humphreys F, Kaur MR: Successful use of mycophenolate mofetil to treat severe chronic urticaria in a patient intolerant to ciclosporin, *Clin Exp Dermatol*, 2014; 39: 68-69.

4-9. 慢性蕁麻疹の抗IgE抗体による治療

方法：2018年3月までに報告されている論文について検索式 “omalizumab AND chronic urticaria” を用いてPubMedとCochrane libraryから検索した。また、検索式 “オマリズマブ 慢性蕁麻疹” で医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMedから検索式 “omalizumab AND

chronic urticaria”を用いて352件が抽出された。clinical trialsでフィルターをかけたところ19件に絞られ、その中より慢性蕁麻疹と抗IgE抗体による治療について目的に合致していると考えられた文献は18件であった。Cochrane libraryから検索式“omalizumab AND chronic urticaria”を用いて102件が抽出された。trialsでフィルターをかけたところ52件が抽出された。その中より慢性蕁麻疹と抗IgE抗体による治療について目的に合致していると考えられた文献は19件であり、そのうち18件はPubMedで検索しえた論文と同一のものであった。医学中央雑誌から検索式“オマリズマブ、慢性蕁麻疹”を用いて掛け合わせて検索したところ41件が抽出され、メタアナシス、ランダム化比較試験によって絞り込み検索を行ったところ、抽出された論文はなかった。原著論文による絞り込みでは、2件が抽出されたが、PubMedで検索しえた論文と同一のものであった。オマリズマブに対して最初に報告された抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体陽性の慢性蕁麻疹患者49名に対するオマリズマブ投与の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、投与された27名で24週間後まで継続して蕁麻疹の改善を認めた^{K1)}が、患者選定が限定的であったため今回の目的には合致しないと判断した。慢性蕁麻疹患者90名に対するオマリズマブ投与の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、75 mg, 300 mg, 600 mg投与群に割り付けされ、いずれの群でも4週間までに蕁麻疹の改善を認めたが、300 mgと600 mg投与群で早く強力な抑制効果がみられた^{K2)}。慢性蕁麻疹患者323名に対するオマリズマブ投与の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、75 mg, 150 mg, 300 mg投与群に割り付けされた各群で、8週間までの投与が実施され蕁麻疹の改善を認めた。その後の観察期間では、投与終了後20週までに症状の再燃を認めている^{K3)}。慢性蕁麻疹患者319名に対するオマリズマブ投与の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、75 mg, 150 mg, 300 mg投与群に割り付けされた各群で、24週間までの投与が実施され蕁麻疹の改善を認めた。特に300 mg投与群では4週までに強い改善効果を認めた^{K4)}。文献K4)の臨床試験において、慢性蕁麻疹の治療歴(第2世代抗ヒスタミン薬の投与量による差や他薬剤の投与歴の有無など)について詳細に評価が行われ、300 mg投与群では患者背景によらず安全で強い効果が示されている^{K5)}。更に文献K3) K4)において、300 mg投与群では51.9%で4週までに蕁

疹の改善を認めた早期反応群の存在が明らかとなり、75 mg, 150 mg投与群よりも有意に多いことがわかっている^{K6)}。血管性浮腫と膨疹を合併する慢性蕁麻疹患者91名に対するオマリズマブ投与の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、28週間の治療段階において有意に症状の改善を認め、投与終了後の再発までの期間は57~63日であった^{K7)}。また、血管性浮腫と膨疹を合併する慢性蕁麻疹患者に対するオマリズマブ投与の無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、300 mg投与群で24週間にわたって血管性浮腫の症状を改善するとともに、DLQIスコアの平均3.3~4.5点の低下を認めている^{K8)}。アジア人種(日韓)における慢性蕁麻疹患者218名に対するオマリズマブ投与の多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、300 mg, 150 mg投与群は12週時点でもともに有意に症状の改善を認め、抗ヒスタミン薬に対するアドオン療法としての効果が示されている。また、最も多い副反応は鼻咽頭炎であった^{K9)}。慢性蕁麻疹患者30名に対するオマリズマブ投与の無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、300 mg投与群の治療反応群では、総IgE値の上昇とFree IgE値の減少、FcεRIおよびIgE陽性の皮膚組織内細胞及び血中好塩基球の減少が認められ、バイオマーカーとしての可能性が指摘されている^{K10)}。慢性蕁麻疹患者205名に対するオマリズマブ投与の無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、300 mg連続投与群では48週にわたって蕁麻疹改善例、寛解例の割合がともに増加したことが報告された。また、24週で投与を中止して症状が再燃した群に対し、再投与を開始したところ再投与12週間までに安全かつ有意な症状改善が得られた^{K10)}。

考察：慢性蕁麻疹に対するオマリズマブの治療については、近年本邦および海外から多くの報告が蓄積しつつある。いずれの報告も既存治療で効果不十分な慢性特発性蕁麻疹に対して有意に症状や生活の質(QOL)が改善されることを示している。2017年には48週にわたる長期投与試験の成果も報告されており、副腎皮質ステロイド内服とシクロスポリン内服(ともに慢性蕁麻疹に対する保険適用は本邦未承認)が、患者背景を基に様々な副反応に注意して投与しなければならない点を鑑みると、オマリズマブは既存治療で効果不十分な症例に対して強力な治療選択肢となりうる。一方で、特発性慢性蕁麻疹患者に対するオマリズマブの作用機序は未だ不明な点も多く、今後の症例集積と解析がまたれる。本邦臨床試験においてオマリズ

マブによるアナフィラキシーの報告はないものの、喘息患者に対する海外臨床試験におけるアナフィラキシーの発現頻度は成人で0.1% (7例/5,367例)、小児で0.2% (1例/624例)との報告がある。今後の実臨床における投与増加に伴って未知の副反応を経験する可能性もあることから、オマリズマブ投与にあたっては、皮膚科専門医またはアレルギー専門医が、当該施設あるいは連携する近隣医療機関において、喘息、アナフィラキシー等の有害事象に対応できる体制のもとに使用することが望ましい。

文献

- K1) Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al: Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase, *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 128: 202-209.
- K2) Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al: A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria, *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 128: 567-573.
- K3) Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al: Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria, *N Engl J Med*, 2013; 368: 924-935.
- K4) Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al: Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study, *J Invest Dermatol*, 2015; 135: 67-75.
- K5) Bernstein JA, Maurer M, Saini SS, et al: Similar Efficacy with Omalizumab in Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Despite Different Background Therapy, *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015; 3: 743-750.
- K6) Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, et al: Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria, *J Allergy Clin Immunol*, 2016; 137: 474-481.
- K7) Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, et al: Effect of omalizumab on angioedema in H1-antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial, *Allergy*, 2016; 71: 1135-1144.
- K8) Maurer M, Sofen H, Ortiz B, Kianifard F, Gabriel S, Bernstein JA: Positive impact of omalizumab on angioedema and quality of life in patients with refractory chronic idiopathic/spontaneous urticaria: analyses according to the presence or absence of angioedema, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017; 31: 1056-1063.
- K9) Hide M, Park HS, Igarashi A, et al: Efficacy and safety of omalizumab in Japanese and Korean patients with refractory chronic spontaneous urticaria, *J Dermatol Sci*, 2017; 87: 70-78.
- K10) Metz M, Staubach P, Bauer A, et al: Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria is associated with a reduction of FcεRI-positive cells in the skin, *Theranostics*, 2017; 7: 1266-1276.
- K11) Casale TB, Murphy TR, Holden M, et al: Impact of omalizumab on patient reported outcomes in chronic idiopathic urticaria: results From XTEND-CIU, A 48-Week, randomized, placebo-controlled study, *J Am Acad Dermatol*, 2017; 78: 793-795.

5. アスピリン蕁麻疹

5-1. アスピリン蕁麻疹に対する COX 阻害活性の低い薬剤の安全性

方法：アスピリン蕁麻疹の解熱・鎮痛には COX 阻害作用がない、または小さい薬剤が安全かという命題に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。Cochrane library から検索式“aspirin urticaria OR nonsteroidal anti-inflammatory drugs urticaria”を用いた検索により81文献が抽出され、その中で目的に合う18文献が見つかった。PubMed から、同じ検索式を用いて検索した結果、1,254件が抽出された。さらに“English, Clinical trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial (RCT), Humans”によって絞り込みをした結果、316件が抽出され、その中で目的に合う文献が24文献見つかった。Cochrane library の検索で見つかった文献は、すべて PubMed の検索で見つかった文献と重複していた。邦文の文献については、医学中央雑誌においても同一期間における検索を行った。検索式「((aspirin/TH or アスピリン/AL) or (非ステロイド系抗炎症剤/TH or NSAID/AL)) and (蕁麻疹/TH or 蕁麻疹/AL)」により606文献が抽出され、さらに (PT=原著論文, 解説, 総説 RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン) により絞り込みを行った結果、49文献が得られたが、目的に合う文献は見つからなかった。

結果：今回の検索で24文献が抽出された^{K1)~K24)}。すべての文献で、アスピリンまたはNSAIDsで誘発される蕁麻疹患者では、COX 選択性の低い薬剤よりも、COX 阻害作用がないか、またはCOX2 選択性が高い NSAIDsの方が皮膚症状の誘発頻度が低い傾向があり、安全性が高いと判定されていた。

特にCOX2 阻害薬とされる“coxib”は、海外で数多く検討され、COX2 選択性が高いものほど誘発頻度は低い傾向にある。一方、本邦で承認されている“coxib”は、セレコキシブのみである。本邦で上市さ

れているNSAIDsのなかで、COX2選択性が高い薬剤として認識されているのは、エトドラク、メロキシカム、セレコキシブである。またCOX阻害作用のない塩基性NSAIDsの塩酸チアラミド^{K8)}は、本邦しか上市されていない。検索した文献からセレコキシブの誘発率は0~11.2%^{K3)K5)K10)K13)}、メロキシカムの誘発率は4.38~33%^{K8)K9)K16)K22)K23)}と報告により多少頻度が異なる。両薬剤とも比較的誘発頻度が低いことは明らかであるが、少数ながら陽性例がいることに注意が必要である。NSAIDsでアナフィラキシーの既往があった重症例では、rofecoxibでもアナフィラキシーが誘発されている^{K21)}。また、最近ではアセトアミノフェンもヒトにおいてCOX2選択性が比較的高いこと報告¹⁵⁸⁾されたが、文献結果でも比較的誘発率が0~38.5%^{K2)K6)K8)}と低かった。

考察：COX2選択性阻害薬によっても誘発頻度が異なること、また安全性が高いと報告された薬剤であっても少数ながら陽性者がいることに注意が必要である。したがって、アスピリン蕁麻疹では、COX阻害作用がないか、またはCOX2選択性が高いNSAIDsの方がより安全性が高いといえる。ただし、そのような薬剤においても稀ながら症状誘発の恐れがあるので、代替薬投与においては慎重に行う必要がある。

文献

- 158) Hinz B, Cheremina O, Brune K: Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man, *FASEB J*, 2008; 22: 383-390.
- K1) Colanardi MC, Nettis E, Traetta P, Daprile C, Fitto C, Aloia AM, et al: Safety of parecoxib in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria or angioedema, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008; 100: 82-85.
- K2) Asero R: Etoricoxib challenge in patients with chronic urticaria with NSAID intolerance, *Clin Exp Dermatol*, 2007; 32: 661-663.
- K3) Muratore L, Ventura M, Calogiuri G, et al: Tolerance to etoricoxib in 37 patients with urticaria and angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007; 98: 168-171.
- K4) Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A: Safety of etoricoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005; 95: 154-158.
- K5) Zembowicz A, Mastalerz L, Setkowicz M, Radziszewski W, Szczeklik A: Safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticarial with sensitivity to non steroidal anti-inflammatory drugs, *Arch Dermatol*, 2003; 139: 1577-1582.
- K6) Nettis E, Marcandrea A, Ferrannini, Tursi A: Tolerability of nimesulide and paracetamol in patients with NSAID-induced urticaria/angioedema, *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2001; 23: 343-354.
- K7) Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF: Safety of Etoricoxib patient with reactions to NSAIDs, *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2008; 18: 163-167.
- K8) Inomata N, Osuna H, Yamaguchi J, Onoda M, Takeshita Y, Chiba Y, et al: Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and a basic non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in Japanese patients with NSAID-induced urticaria and/or angioedema: Comparison of meloxicam, etodolac and tiaramide, *Dermatol*, 2007; 34: 172-177.
- K9) Domingo MV, Marchuet MJ, Culla MT, Joanpere RS, Guadaño EM: Meloxicam tolerance in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2006; 16: 364-366.
- K10) Liccardi G, Salzillo A, Piccolo A, Russo M, D'Amato M, Stanziola A, et al: Safety of celecoxib in patients with adverse skin reactions to acetaminophen (paracetamol) and nimesulide associated or not with common non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2005; 37: 50-53.
- K11) Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Vacca A, Tursi A: Short-term tolerability of etoricoxib in patients with cutaneous hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005; 95: 438-442.
- K12) Viola M, Quarantino D, Gaeta F, Caringi M, Valluzzi R, Caruso C, et al: Celecoxib Tolerability in Patients with Hypersensitivity (Mainly Cutaneous Reactions) to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, *Int Arch Allergy Immunol*, 2005; 137: 145-150.
- K13) Celik G, Paşaoğlu G, Bavbek S, Abadoğlu O, Dursun B, Mungan D, et al: Tolerability of selective cyclooxygenase inhibitor, celecoxib, in patients with analgesic intolerance, *J Asthma*, 2005; 42: 127-131.
- K14) Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A: Tolerance of nonsteroidal anti-inflammatory drug-sensitive patients to the highly specific cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and valdecoxib, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005; 94: 34-38.
- K15) Senna G, Bilò MB, Antonicelli L, Schiappoli M, Crivellaro MA, Bonadonna P, et al: Tolerability of three selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, meloxicam, celecoxib and rofecoxib in NSAID-sensitive patients, *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2004; 36: 215-218.
- K16) Senna GE, Passalacqua G, Dama A, Crivellaro M, Schiappoli M, Bonadonna P, et al: Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2003; 35: 393-396.
- K17) Perrone MR, Artesani MC, Viola M, Gaeta F, Caringi M, Quarantino D, et al: Tolerability of rofecoxib in patients with adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory

- drugs: a study of 216 patients and literature review, *Int Arch Allergy Immunol*, 2003; 132: 82-86.
- K18) Confino-Cohen R, Goldberg A: Safe full-dose one-step nabumetone challenge in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity, *Allergy Asthma Proc*, 2003; 24: 281-284.
- K19) Quiralte J, Sáenz de San Pedro B, Florido JJ: Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib in patients with NSAID-induced cutaneous reactions, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002; 89: 63-66.
- K20) Pacor ML, Di Lorenzo G, Biasi D, Barbagallo M, Corrocher R: Safety of rofecoxib in subjects with a history of adverse cutaneous reactions to aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Clin Exp Allergy*, 2002; 32: 397-400.
- K21) Bavbek S, Celik G, Ediger D, Mungan D, Demirel YS, Misirligil Z: The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance, *J Asthma*, 1999; 36: 657-663.
- K22) Sánchez Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Pérez CR: Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001; 87: 201-204.
- K23) Nettis E, Di Paola R, Ferrannini A, Tursi A: Meloxicam in hypersensitivity to NSAID, *Allergy*, 2001; 56: 803-804.
- K24) Doña I, Blanca-López N, Jagemann LR, et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Allergy* 66: 1428-1433.

6. 物理性蕁麻疹の治療

6-1. 機械性蕁麻疹の抗ヒスタミン薬による治療

方法：2018年4月現在までに報告されている論文について、PubMedから検索式“dermographism AND antihistamine”を用いて41文献が、“dermographic urticaria AND antihistamine”を用いて13文献が抽出された。このうち機械性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の効果を調査した文献で重複しないものは前回のガイドラインで抽出された10件に加えてあらたに1件^{K8)}抽出され、計11件を解析した。

Cochrane libraryから検索式“dermographism AND antihistamine”を用いて3論文が抽出されたが、目的に合致する文献はなかった。“dermographic urticaria AND antihistamine”を用いて3論文が抽出され、そのうち目的に合致した1件^{K8)}はPubMedで今回抽出されたものと同じであった。

医学中央雑誌から検索式“機械性蕁麻疹”を用いて22文献が、“人工蕁麻疹”を用いて13文献が抽出されたが、このうち本目的に合致し、前回のガイドライン未抽出の文献はなかったため、国内文献については前

回のガイドラインと同じく機械性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の効果を調査した文献で重複しないもの5件を解析した。

結果：ランダム化対照比較試験（RCT）にて検討した文献はいずれも抗ヒスタミン薬が有効とするものであった。RCTにて複数の抗ヒスタミン薬の効果を比較をしたものは3件^{K1)K4)K5)}あり、うち2件^{K4)K5)}で薬剤による効果の差がみられた（brompheniramine>terfenadine, astemizole>chlorpheniramine）。また、オープン試験にて抗ヒスタミン薬の効果不十分な機械性蕁麻疹症例に対する抗ヒスタミン薬変更の効果を示唆した文献が2件抽出された^{K2)K7)}。

考察：機械性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の効果はエビデンスレベルの高い臨床研究で明らかにされている。この他、複数の薬剤間で効果を比較した研究や、1剤にて効果不十分な例に他の抗ヒスタミン薬の効果を検討したオープン試験の報告があるが、いずれも規模が小さく、適切な対照群が認定されていないなど、エビデンスのレベルは低いものであった。

文献

- K1) Breathnach SM, Allen R, Ward AM, Greaves MW: Symptomatic dermographism: natural history, clinical features laboratory investigations and response to therapy, *Clin Exp Dermatol*, 1983; 8: 463-476.
- K2) Krause LB, Shuster S: The effect of terfenadine on dermographic wealing, *Br J Dermatol*, 1984; 110: 73-79.
- K3) Cap JP, Schwanitz HJ, Czarnetzki BM: Effect of ketotifen in urticaria factitia and urticaria cholinergica in a cross-over double-blind trial, *Hautarzt*, 1985; 36: 509-511.
- K4) Krause LB, Shuster S: A comparison of astemizole and chlorpheniramine in dermographic urticarial, *Br J Dermatol*, 1985; 112: 447-453.
- K5) Ormerod AD, Baker R, Watt J, White MI: Terfenadine and brompheniramine maleate in urticaria and dermographism, *Dermatologica*, 1986; 173: 5-8.
- K6) Sharpe GR, Shuster S: The effect of cetirizine on symptoms and wealing in dermographic urticarial, *Br J Dermatol*, 1993; 129: 580-583.
- K7) 森田栄伸, 松尾裕彰, 出来尾哲: 人工蕁麻疹に対するアレロック®（塩酸オロパタジン）の臨床効果, *西日皮*, 2003; 65: 172-174.
- K8) Magerl M, Schmolke J, Metz M, Zuberbier T, Siebenhaar F, Maurer M: Prevention of signs and symptoms of dermographic urticaria by single-dose ebastine 20 mg, *Clin Exp Dermatol*, 2009 34: e137-140.

6-2. 寒冷蕁麻疹の抗ヒスタミン薬による治療

方法：2018年3月現在までに報告されている論文についてPubMedとCochrane libraryから検索式“cold

urticaria AND antihistamine”を用いて検索した。また、医中誌から検索式“寒冷蕁麻疹、抗ヒスタミン薬”で検索した。

結果：PubMedから検索式“cold urticaria AND antihistamine”を用いて133文献が抽出された。clinical trialsでフィルターをかけたところ18件に絞られ、その中より純粹に寒冷蕁麻疹の臨床試験であり抗ヒスタミン薬の効果を調査した文献は10件であった。さらにRCTにより抗ヒスタミン薬の効果を検討した文献として前回のガイドラインの3件に加えて1件があり、いずれの報告でもプラセボに比較して抗ヒスタミン薬の有効性が証明されていた^{K1)~K4)}。これらの報告のうち、文献K1)ではセチリジン(抗ヒスタミン薬)とザフィルルカスト(抗ロイコトリエン薬)の併用効果が、文献K3) K4)ではデスロラタジン(抗ヒスタミン薬)単剤の4倍量までの増量効果が報告されていた。Cochrane libraryから検索式“cold urticaria AND antihistamine”を用いてclinical trialsでフィルターをかけたところ9論文が抽出されたが、そのうち目的に合致した8件はPubMedで今回抽出されたものと同じであった。医学中央雑誌から検索式“寒冷蕁麻疹”を用いて11文献が、“寒冷蕁麻疹 抗ヒスタミン薬”を掛け合わせて6文献が抽出されたが、そのうち目的に合致したものは見つからなかった。

考察：寒冷蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の効果はエビデンスレベルの高い臨床研究で明らかにされている。

文献

- K1) Bonadonna P, Lombardi C, Senna G, Canonica GW, Pas-salacqua G: Treatment of acquired cold urticaria with cetirizine and zafirlukast in combination, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: 714-716.
- K2) Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, Zuberbier T, Metz M, Maurer M: Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine, *Allergy*, 2007; 62: 1465-1468.
- K3) Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M: High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, cross-over study, *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 123: 672-679.
- K4) Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, Martus P, Church MK, Maurer M: Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H (1)-antihistamine dose escalation, *Br J Dermatol*, 2012; 166: 1095-1099.

6-3. 寒冷蕁麻疹の耐性誘導

方法：寒冷蕁麻疹に対する耐性誘導治療について、2011年頃～現在2018年4月までに報告されている論文を検索式cold urticaria AND treatment AND toleranceを用いてPubMedから検索した。PubMedから2論文が抽出され、そのうち目的に合致する文献として症例集積研究が1件^{K3)}あった。

結果：前回のガイドラインにおいて抽出された2文献^{K1)K2)}を含め、いずれもオープン試験により寒冷負荷の効果を検討し、一部の症例で有効性を認めたとするものであった。

考察：寒冷蕁麻疹に対する寒冷負荷による耐性誘導の効果はエビデンスレベルの低い症例集積研究がある。

文献

- K1) YA. Von Mackensen, M Sticherling: Cold urticaria: tolerance induction with cold baths, *Br J Dermatol*, 2007; 157: 835-836.
- K2) Black AK, Sibbald RG, Greaves MW: Cold urticarial treated by induction of tolerance, *Lancet*, 1979; 2: 964.
- K3) Kring Tannert L, Stahl Skov P, Bjerremann Jensen L, Maurer M, Bindslev-Jensen C: Cold urticaria patients exhibit normal skin levels of functional mast cells and histamine after tolerance induction, *Dermatology*, 2012; 224: 101-105.

6-4. 日光蕁麻疹の抗ヒスタミン薬による治療

方法：2018年3月現在までに報告されている論文について、PubMedから検索式“solar urticaria AND antihistamine”を用いて49文献が、“solar urticarial AND prognosis”を用いて34文献が抽出された。このうち日光蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の効果を調査した文献としては、前回のガイドラインで抽出された6件に加え新たに1件が抽出された^{K4)}。同様にCochrane libraryから検索を行ったが、目的に合う文献は見つからなかった。我が国の文献については、医学中央雑誌から“日光蕁麻疹 AND 抗ヒスタミン薬”で51件が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

結果：今回新たに抽出された文献は、通常量の抗ヒスタミン薬に抵抗性を示す11名の患者に対して、抗ロイコトリエン薬と抗ヒスタミン薬の増量を数か月から数年続けることで膨疹を誘発する最小光源量が増加し、多数の症例で症状の寛解を誘導できたとするものであった^{K4)}。これまでの解析結果をまとめると、膨疹を誘発する最小抗原量に及ぼす抗ヒスタミン薬の効果を検討したオープンスタディで、いずれも抗ヒスタミ

ンにて最小光源量が増加したと報告されていた。

考察：日光蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬は、エビデンスレベルの低い臨床研究で有効性が証明されている。

文献

- K1) Bilslund D, Ferguson J: A comparison of cetirizine and terfenadine in the management of solar urticaria, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1991; 8: 62-64.
- K2) Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J: Characteristics and prognosis of idiopathic solar urticaria: a cohort of 87 cases, *Arch Dermatol*, 2003; 139: 1149-1154.
- K3) Grundmann SA, Ständer S, Luger TA, Beissert S: Antihistamine combination treatment for solar urticarial, *Br J Dermatol*, 2008; 158: 1384-1386.
- K4) Levi A, Enk CD: Treatment of solar urticarial using antihistamine and leukotriene receptor antagonist combinations tailored to disease severity, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2015; 6: 302-306.

6-5. 日光蕁麻疹の免疫抑制薬による治療

方法：日光蕁麻疹に対する免疫学的治療について、2011年頃～現在2018年4月までに報告されている論文を、PubMedから検索式 solar urticaria AND treatment を用いて検索を行った。その結果、47論文が抽出され、そのうち日光蕁麻疹において免疫療法の効果を調査し、英語で書かれた論文17文献を前回のガイドラインで解析した文献に追加して解析した。

結果：オマリツマブに関する文献は13件、高用量免疫グロブリンに関する文献は7件、シクロスポリンに関する文献は2件、血漿交換に関する文献は1件、アフメラノチドに関する文献は1件であった。高用量免疫グロブリンに関する症例集積に関する文献では半数以上の例で有効性が報告された^{K1)~K4)K10)K12)}。シクロスポリンについては4.5 mg/kgの内服が有効であった症例^{K5)}と5 mg/kgの内服でも無効であった症例^{K1)}の報告があり、2.5~5 mg/kgの内服による症例集積研究では11例中9例が無効であり^{K4)}、効果が否定的な症例が多くみられた。オマリズマブについては、3分の2以上の例で有効性が報告されていたが、完全に症状を寛解させることができていない例や無効例も一部存在していた。また、オマリズマブ中止後に症状が再燃する傾向を強く認めた（オマリズマブに関する構造化抄録は省略。エビデンスと推奨度については第3部【H8】物理性蕁麻疹（日光蕁麻疹、温熱蕁麻疹）とオマリズマブの項参照）。

考察：日光蕁麻疹に対する免疫学的治療の有効性について、低いレベルのエビデンスがある。

文献

文献K1)~K12)の内容は構造化抄録リスト6-5を参照

- K1) Hughes R, Cusack C, Murphy GM, Kirby B: Solar urticaria successfully treated with intravenous immunoglobulin, *Clin Exp Dermatol*, 2009; 34: e660-662.
- K2) Maksimovic L, Frémont G, Jeanmougin M, Dubertret L, Viguier M: Solar urticaria successfully treated with intravenous immunoglobulins, *Dermatology*, 2009; 218: 252-254.
- K3) Correia I, Silva J, Filipe P, Gomes M: Solar urticaria treated successfully with intravenous high-dose immunoglobulin: a case report, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2008; 24: 330-331.
- K4) Darras S, Segard M, Mortier L, Bonnevalle A, Thomas P: Treatment of solar urticaria by intravenous immunoglobulins and PUVA therapy, *Ann Dermatol Venereol*, 2004; 131: 65-69.
- K5) Güzelbary O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M: Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy, *Allergy*, 2008; 63: 1563-1565.
- K6) Edström DW, Ros AM: Cyclosporin A therapy for severe solar urticarial, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1997; 13: 61-63.
- K7) Leenutaphong V, Hölzle E, Plewig G, Kutkuhn B, Grabensee B: Plasmapheresis in solar urticarial, *Dermatologica*, 1991; 182: 35-38.
- K8) Haylett AK, Nie Z, Brownrigg M, Taylor R, Rhodes LE: Systemic photoprotection in solar urticaria with α -melanocyte-stimulating hormone analogue [Nle4-D-Phe7]- α -MSH, *Br J Dermatol*, 2011; 164: 407-414.
- K9) Llamas-Velasco M, Argila DD, Eguren C, García-Martín P, Ibañes S, García-Diez A: Solar urticaria unresponsive to intravenous immunoglobulins, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2011; 27: 53-54.
- K10) Adamski H, Bedane C, Bonnevalle A, et al: Solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins, *J Am Acad Dermatol*, 2011; 65: 336-340.
- K11) Aubin F, Porcher R, Jeanmougin M, et al: Severe and refractory solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins: a phase II multicenter study.; Société Française de Photodermatologie, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 948-953.e1.
- K12) Hurabielle C, Bedane C, Avenel-Audran M, et al: No major effect of cyclosporine A in patients with severe solar urticaria: a french retrospective case series, *Acta Derm Venereol*, 2015; 95: 1030-1031

7. コリン性蕁麻疹の治療

7-1. コリン性蕁麻疹の治療

方法：2018年3月までに報告されている論文について、PubMedから検索式“cholinergic urticaria AND treatment”を用いて154件が抽出され、さらに

“meta-analysis, systematic review, clinical trial, randomized controlled trial” をかけて 18 件を見出した。他に cholinergic urticaria にそれぞれ antihistamines, H1 antagonist, H2 antagonist, anticholinergic をかけて調べたが、抽出された文献はいずれも “cholinergic urticaria AND treatment” で抽出された論文と重複していた。他に発汗訓練の文献を検索するべく、検索式 “cholinergic urticaria AND perspiration” をかけて調べたが、目的に合う論文は見つからなかった。また、上記の過程でコリン性蕁麻疹の治療に関する新たな 1 件の文献が抽出された。Cochrane library でも同様に検索を行い、検索式 “cholinergic urticaria AND treatment” にて 11 件の文献が抽出され、検索式 “cholinergic urticaria AND perspiration” では該当する論文は見つからなかった。このうちコリン性蕁麻疹の治療に関する新たな 1 件の文献が抽出され、前回のガイドラインで抽出された 5 件とともに解析した。我が国の文献については、医学中央雑誌からコリン性蕁麻疹にそれぞれ治療 (252), H1 拮抗薬 (3), H2 拮抗薬 (9), 抗ヒスタミン薬 (82), 抗アレルギー薬 (42), 抗コリン薬 (7), 発汗 or 発汗訓練 (211) をかけた検索式で調べた。そこにメタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドラインでフィルターをかけたところ、目的に合う文献は見つからなかった。以上より、前回のガイドラインで抽出された 5 件^{K1)~K5)}と、今回新たに抽出された 2 文献^{K6)K7)}を解析した。

結果：PubMed から抽出された文献は、抗ヒスタミン薬の倍量投与による治療に抵抗性を示すコリン性蕁麻疹患者に対して、H2 拮抗薬を追加することで膨疹のサイズや痒痒などの症状が有意に改善したとする症例集積研究であった^{K6)}。Cochrane library から抽出された文献は、コリン性蕁麻疹患者を、A 群 (抗不安薬定期内服 + 運動前の抗ヒスタミン薬頓用), B 群 (抗ヒスタミン薬 + 抗うつ薬定期内服), C 群 (抗ヒスタミン薬 + H2 拮抗薬定期内服) に分配し、寛解率と再発率を検討した症例集積研究であった^{K7)}。寛解率では A 群と比較し B 群と C 群で有意な結果を認め、再発率では、A 群 < B 群 < C 群の順で有意な改善を認めた^{K6)}。これまでの解析結果をまとめると、複数の RCT や症例集積研究にて抗ヒスタミン薬にて膨疹誘発が抑制されるというものであった^{K2)~K5)K7)}。抗ヒスタミン薬以外では、H2 拮抗薬の追加にて効果を認めた文献 (症例集積研究)^{K6)}やプラセボに比べて有意な効果は得られなかつ

た danazol の文献 (RCT)^{K1)}があった。

考察：コリン性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬は、比較的少人数の RCT にて有効性が証明されている。

文献

- K1) Wong E, Eftekhari N, Greaves MW, Ward AM: Beneficial effects of danazol on symptoms and laboratory changes in cholinergic urticaria, *Br J Dermatol*, 1987; 116: 553-556.
- K2) Kobza Black A, Aboobaker J, Gibson JR, Harvey SG, Marks P: Acrivastine versus hydroxyzine in the treatment of cholinergic urticaria: a placebo-controlled study, *Acta Derm Venereol*, 1988; 68: 541-544.
- K3) Zuberbier T, Aberer W, Burtin B, Rinhoux JP, Czametzki BM: Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria, *Acta Derm Venereol*, 1995; 75: 147-149.
- K4) Zuberbier T, Münzberger C, Hausteiner U, et al: Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria, *Dermatology*, 1996; 193: 324-327.
- K5) 飯島正文, 原田昭太郎, 藤澤龍一ほか: 各種蕁麻疹に対するレミカットの臨床効果, *臨床医薬*, 1996; 12: 3647-3658.
- K6) Hatakeyama M, Fukunaga A, Washio K, et al: Addition of lafutidine can improve disease activity and lead to better quality of life in refractory cholinergic urticaria unresponsive to histamine H1 antagonists, *J Dermatol Sci*, 2016; 82: 137-139.
- K7) Alsamarai AM, Hasan AA, Alobaidi AH: Evaluation of different combined regimens in the treatment of cholinergic urticarial, *World Allergy Organization J*, 2012; 5: 88-93.

7-2. コリン性蕁麻疹に汗をかかせることによる治療

方法：2018年3月現在までに報告されている論文について、PubMed から検索式 “cholinergic urticaria AND exercise” を用いて 93 文献, “cholinergic urticaria AND sweating” を用いて 35 文献, “cholinergic urticaria AND bathing” を用いて 10 文献, “cholinergic urticaria AND heating” を用いて 5 文献が抽出された。このうち本目的に合致した文献は見つからなかった。

Cochrane library から検索式 “cholinergic urticaria AND exercise” を用いて 3 論文, “cholinergic urticaria AND sweating” を用いて 1 文献が抽出された。このうち本目的に合致した文献は見つからなかった。

医学中央雑誌から検索式 “((蕁麻疹 - コリン性/TH or コリン性蕁麻疹/AL) and (発汗/TH or 発汗/AL))” を用いて 121 文献, “(蕁麻疹 - コリン性/TH or コリン性蕁麻疹/AL) and ((労作/TH or 運動/AL) or (身体運動/TH or 運動/AL))” を用いて 77 文献, “(蕁麻疹 - コリン性/TH or コリン性蕁麻疹/AL) and ((温熱療

法/TH or 温浴/AL) or (入浴/TH or 温浴/AL))”を用いて15文献が抽出された。このうち本目的に合致し、前回のガイドラインで未抽出である1文献を解析した。

結果：コリン性蕁麻疹に温浴療法が有効であったとする文献が、前回のガイドラインにおけるCQ21(本ガイドラインではCQ31)で抽出された文献^{K1)K2)}を含み計3件抽出された。いずれも発汗低下を伴うコリン性蕁麻疹の症例報告であった。

考察：現時点では積極的に汗をかかせることがコリン性蕁麻疹に効果があるとするエビデンスレベルは低いが、発汗低下を伴う例には試みてよい。

文献

- K1) 山岸知生, 相場節也, 田上八朗: 連日の温浴により軽快したコリン性蕁麻疹 本症の発症機序ならびに治療効果発現機序の考察, 臨皮, 2001; 55: 9-12.
- K2) 白石 研, 村上信司, 橋本公二: 減汗症を伴ったコリン性蕁麻疹の1例, 西日本皮膚科, 2007; 69: 359-364.
- K3) 鈴木弘実: 蕁麻疹治療の達人技を学ぶ 発汗低下を伴ったコリン性蕁麻疹 病態と治療法 温浴療法を中心として, 日皮会誌, 2014; 124: 2627-2630.

8. 血管性浮腫の治療

8-1. 血管性浮腫の抗ヒスタミン薬による治療

方法：血管性浮腫に対する抗ヒスタミン薬(H1拮抗薬)治療の文献の検索を行った。2010年4月から2018年3月現在までに報告されている論文について、Cochrane libraryとPubMedから検索を行った。Cochrane libraryから検索式“angioedema AND (antihistamines OR H1 blocker)”を用いて新たに122文献が検出されるも、目的に合致する文献は抽出されなかった。また、PubMedから、検索式“angioedema AND (antihistamines OR H1 blocker)”を用いて278文献が抽出された。この結果を“Humans, Clinical Trial, Editorial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English”で絞込みをして得られた76文献から目的に合う1文献^{K11)}を抽出した。さらに、検索式“angioedema AND antihistamines”によって抽出された文献の中から有用と考えられた1文献^{K12)}を追加した。邦文の文献については、医学中央雑誌で検索が可能な1983年以降を検索した。検索式は「(血管神経性浮腫/TH or 血管性浮腫/AL) and (“Histamine Antagonists”/TH or 抗ヒスタミン薬/AL)」を用いたところ201文献が抽出され、さらに(原著論文, 解説, 総説)で絞込みをして170文献が得られたが、目的に合う論文は抽出されなかった。

すなわち前回の結果とあわせると、Cochrane libraryから検索式“angioedema AND (antihistamines OR H1 blocker)”を用いて検索された143文献から目的に合う4文献^{K1)K2)K5)K8)}を抽出した。また、PubMedから、検索式“angioedema AND (antihistamines OR H1 blocker)”を用いて653文献が抽出された。この結果を“Humans, Clinical Trial, Editorial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English”で絞込みをして得られた180文献から目的に合う7文献^{K1)~K5)K8)K11)}を抽出した。さらに、検索式“angioedema AND antihistamines”によって抽出された文献の中から有用と考えられた5文献^{K6)K7)K9)K10)K12)}を追加した。

結果：前回のガイドラインで抽出された文献^{K1)~K10)}に加え、今回新たに2文献^{K11)K12)}が抽出された。抗ヒスタミン薬の効果に肯定的なものは9編^{K3)K5)~K12)}、否定的なものは1編^{K4)}、判定ができないものが2編^{K1)K2)}であった。肯定的なものはプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験を実施した2編^{K3)K5)}と、オープンスタディの7編^{K6)~K12)}であったが、偽薬との有意差がなかった1編^{K4)}は最もエビデンスレベルが高いRCTであった。

考察：これまでの血管性浮腫に対する抗ヒスタミン薬の有効性に関するRCTとオープンスタディの文献をまとめた。全12文献中、蕁麻疹に合併した血管性浮腫やアレルギー疾患の一症状としての血管性浮腫を検討したものが9文献、蕁麻疹を含まずに血管性浮腫だけを対象とした報告が3文献であった。

蕁麻疹に合併した血管性浮腫やアレルギー疾患の一症状としての血管性浮腫に関する9文献の内訳は、RCTが5件、オープンスタディが4件であった。RCTのなかでもエビデンスレベルが最も高いミゾラスチンの文献^{K4)}は、その有効性に否定的であった。残り4つのRCTは、血管性浮腫合併例数が不明である報告、対照が偽薬でない報告、偽薬との有意差検定が行われていない報告、血管性浮腫の例数が少ない報告であり、結果としてエビデンスレベルが低いものであった。従って、現段階では血管性浮腫に対する抗ヒスタミン薬の有効性を断定することは困難である。ただし、慢性特発性蕁麻疹に合併した血管性浮腫に対しては、その有効性を示唆する結果が複数みられている。実際に、幾つかの総説では、血管性浮腫は慢性特発性蕁麻疹(CIU)の約40%に合併するという前提のうえで、蕁麻疹を伴わない血管性浮腫以外は、CIUと同等に扱って論じられている。その場合、蕁麻疹に準じて抗ヒス

タミン薬，特に非鎮静性抗ヒスタミン薬が第一選択薬に推奨されている^{K13}。一方，1,539例の抗ヒスタミン薬抵抗性の慢性特発性蕁麻疹（CIU）を検討した研究では，46.1%で血管性浮腫を合併し，その合併頻度は高いとしており，蕁麻疹と血管性浮腫の合併例では抗ヒスタミン薬の有効性が低いことが示唆されている^{K14}。

一方，蕁麻疹を含まずに血管性浮腫だけを対象とした報告は，RCTはなくオープンスタディの3文献のみであった。Zingale Cらが行った大規模なオープンスタディでは，原因が特定されない血管性浮腫の86%（254/294例）で抗ヒスタミン薬の有効性が示された^{K6}。今回新たに抽出された2文献では，エビデンスレベルは低いものの，小児の蕁麻疹を伴わない特発性血管性浮腫において17名中16名で抗ヒスタミン薬の効果がみられ^{K12}，もう一つの後ろ向き研究では，蕁麻疹を伴わない特発性血管性浮腫53名中51名で抗ヒスタミン薬の効果がみられた^{K11}，としている。しかし，蕁麻疹を伴わない血管性浮腫には，C1エステラーゼインヒビター欠損ないし機能不全を示す遺伝性血管性浮腫や，ブラジキニン起因性の血管性浮腫などが含まれ，これらの血管性浮腫には抗ヒスタミン薬の効果は期待できない^{K13}^{K15}^{K16}。そのため，蕁麻疹を伴わない血管性浮腫に対しては，まず特発性以外の病型を鑑別する必要がある。

以上より，抗ヒスタミン薬は慢性蕁麻疹に合併した血管性浮腫や，明らかな原因がない特発性血管性浮腫において有効性を示す低いレベルのエビデンスがあるが，今後さらに対象を絞って評価される必要がある。

文献

- K1) Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R: Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid, *Clin Exp Allergy*, 2001; 31: 1607-1614.
- K2) Lin RY, Curry A, Pesola GR, et al: Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists, *Ann Emerg Med*, 2000; 36: 462-468.
- K3) Kailasam V, Mathews KP: Controlled clinical assessment of astemizole in the treatment of chronic idiopathic urticaria and angioedema, *J Am Acad Dermatol*, 1987; 16: 797-804.
- K4) Lorette G, Giannetti A, Pereira RS, et al: One-year treatment of chronic urticaria with mizolastine: efficacy and safety. URTOL study group, *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2000; 14: 83-90.
- K5) Leynadier F, Duarte-Risselin C, Murrieta M: Comparative therapeutic effect and safety of mizolastine and loratadine in chronic idiopathic urticaria. URTILOR study group, *Eur J Dermatol*, 2000; 10: 205-211.
- K6) Dubertret L, Murrieta Aguttes M, Tonet J: Efficacy and safety of mizolastine 10mg in a placebo-controlled comparison with loratadine in chronic idiopathic urticaria: results of the MILOR Study, *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 1999; 12: 16-24.
- K7) Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, et al: Angioedema without urticaria: a large clinical survey, *CMAJ*, 2006; 175: 1065-1070.
- K8) Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, et al: Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema, *Br J Dermatol*, 2003; 148: 501-506.
- K9) Basomba A, Oehling A: A new antihistamine in the treatment of allergic disease, *Allerg Asthma (Leipzig)*, 1969; 15: 54-60.
- K10) Leslie G: Meprophenhydramine ("Mebryl") in the treatment of allergic conditions, *Br J Dermatol*, 1963; 75: 285-288.
- K11) Malbrán E, Fernández Romero D, Juri MC, et al: Epidemiology of angioedema without wheals in an allergy and immunology center, *Medicina (B Aires)*, 2015; 75: 273-276.
- K12) Ertoy Karagol HI, Yilmaz O, Bakirtas A, et al: Angioedema without urticaria in childhood, *Pediatr Allergy Immunol*, 2013; 24: 685-690.
- K13) Black AK, Greaves MW: Antihistamines in urticarial and angioedema, *Clin Allergy Immunol*, 2002; 17: 249-286.
- K14) Maurer M, Staubach P, Raap U, et al: H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought-first results of the multicenter real-life AWARE study, *Clin Exp Allergy*, 2017; 47: 684-692.
- K15) 亀好良一，秀道広：蕁麻疹。薬局，2006；57：937-947。
- K16) James C, Bernstein JA: Current and future therapies for the treatment of histamine-induced angioedema, *Expert Opin Pharmacother*, 2017; 18: 253-262.

8-2. 血管性浮腫の抗ロイコトリエン薬，H2拮抗薬，漢方薬による治療

方法：血管性浮腫に対する抗ロイコトリエン薬治療に関して，2018年4月までに報告されている論文について，まずCochrane library, PubMedから検索式“angioedema AND leukotriene antagonists”を用いて検索を行った。Cochrane libraryから10文献が抽出されたが，目的に合う文献はなかった。また，PubMedから45文献が抽出され，さらにEnglish, Clinical trial, Meta-Analysis, Review, Randomized Controlled Trial (RCT), Humansで絞込みをした結果，29文献が抽出された。

邦文の文献については，医学中央雑誌から同一期間において，検索式「(血管性浮腫/TH or 血管性浮腫/AL) 血管性浮腫 and (“Leukotriene Antagonists”/TH

or ロイコトリエン受容体拮抗薬/AL)」を用い検索した結果、14 文献が抽出された。さらに (PT=原著論文, 解説, 総説 RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン) により絞り込みを行った結果、文献は抽出されなかった。

血管性浮腫に対する H2 拮抗薬による治療については、PubMed から検索式 “angioedema AND (cimetidine OR H2)” で、54 件の文献が抽出された。そのうち、血管性浮腫に対する H2 拮抗薬の効果について検討された文献は 2 件あった。邦文の文献については、医学中央雑誌から検索式「(血管性浮腫/TH or 血管性浮腫/AL) 血管性浮腫 and (“シメチジン”/TH or シメチジン/AL)」, 「(血管性浮腫/TH or 血管性浮腫/AL) 血管性浮腫 and (“H2”/TH or H2/AL)」のいずれを用いても該当する文献は見つからなかった。

血管性浮腫に対する漢方薬による治療については、PubMed から検索式 “angioedema AND herbal medicine” で、6 件の文献が抽出されたが、このうち目的に合う文献はみつからなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から検索式「(血管性浮腫/TH or 血管性浮腫/AL) 血管性浮腫 and (“漢方薬”/TH or 漢方薬/AL)」で、該当する文献は見つからなかった。

結果: ロイコトリエン受容体拮抗薬については目的に合う文献が 3 件抽出された。3 文献とも NSAIDs による蕁麻疹ないし血管性浮腫に対してロイコトリエン受容体拮抗薬の予防効果をみた研究で、二重盲検ランダム化比較試験が 1 件^{K1)}、非ランダム化試験 2 件であった^{K2)K3)}。いずれも、ロイコトリエン受容体拮抗薬としてモンテルカストを投与されており、有効と評価されている。アスピリンや添加物不耐症を合併した慢性蕁麻疹を対象としたプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験では、評価項目に血管性浮腫が挙げられているが、対象の中で投薬前に血管性浮腫を認めた症例の数が記載されていない^{K1)}。NSAIDs 誘発性血管性浮腫 10 例に対してモンテルカスト前投与による予防効果を評価したものでは、3 例は完全な症状の予防ができ、6 例は不完全な予防効果を認めた^{K2)}。しかし、対照群を置いていないためエビデンスレベルは低い。2013 年の報告では、NSAIDs により蕁麻疹ないし血管性浮腫が誘発される症例 6 例に対して、デスロラタジン前投与の予防効果を検討したところ、4 例で予防効果が得られなかった。そこで、効果不十分な 4 例に対してデスロラタジン 5 mg とモンテルカスト 10 mg を併用し予防

効果をみたところ、3 例は症状の誘発を予防できた^{K3)}。ただし、症例数が少ないこと、ランダム化比較試験ではないことから、そのエビデンスレベルは低い。

H2 拮抗薬については、目的に合う文献が 2 件抽出された。Klemp らは、寒冷刺激で誘発される重度の血管性浮腫の 2 症例に対し、H1 受容体拮抗薬では効果がなかったが、シメチジン 1,000 mg/日の単独投与で症状制御ができたと報告している^{K4)}。Farnam らは、2 年以上の長期にわたりシメチジン単独投与で症状制御に成功している特発性の慢性蕁麻疹と血管性浮腫を合併した白人男性症例において、シメチジン単独投与がクロルフェニラミンと同様に症状抑制に有効であったこと、およびヒスタミンを皮内投与した場合の膨疹抑制効果はむしろシメチジン単独投与のほうがクロルフェニラミン単独投与よりも優れていたことを報告している^{K5)}。これらはいずれも症例報告であり、エビデンスレベルは低い。漢方薬については、血管性浮腫に対する有用性を検証した文献は見つからなかった。

考察: ロイコトリエン受容体拮抗薬については、現在までに目的に合う文献は 3 件抽出された。いずれも NSAIDs に過敏性を示す症例を対象としてモンテルカストの予防効果を検討し、有効としていた。しかし、血管性浮腫の症例数が明らかでない、オープンスタディであるなど、エビデンスのレベルは低く、現時点で血管性浮腫に対する抗ロイコトリエン薬の有効性を判定することは困難である。また、抗ロイコトリエン薬の有効性は血管性浮腫の機序により異なる可能性があるため、今後機序を考慮したランダム化比較試験により効果を検証する必要がある。H2 拮抗薬については、症例報告レベルでは血管性浮腫に有用であったとする文献がわずかにあるものの、そのうち 2 例は寒冷で誘発される特殊な症例に対する報告である。よってそのエビデンスレベルは低く、現時点で有効性を判断することは困難である。漢方薬については現時点で血管性浮腫の治療としてのエビデンスはない。

文献

- K1) Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R: Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid, *Clin Exp Allergy*, 2001; 31: 1607-1614.
- K2) Perez C, Sanchez-Borges M, Capriles E: Pretreatment with montelukast blocks NSAID-induced urticaria and angioedema, *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 108:

1060-1061.

- K3) Nosbaum A, Braire-Bourrel M, Dubost R, et al: Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013; 110: 263-266.
- K4) Klemp P, Staberg B, Aqdal N, et al: Successful treatment of cold angio-oedema by H2-antihistamine therapy. *Acta Derm Venereol*, 1983; 63: 262-264.
- K5) Farnam J, Grant JA, Guemsey BG, et al: Successful treatment of chronic idiopathic urticaria and angioedema with cimetidine alone. *J Allergy Clin Immunol*, 1984; 73: 842-845.

8-3. 血管性浮腫のトラネキサム酸による治療

方法: 特発性の血管性浮腫に対するトラネキサム酸による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文についてCochrane libraryとPubMedから検索式“angioedema AND tranexamic acid”を用いて検索を行った。Cochrane libraryから、10文献が抽出され、目的に合う文献が1件^{K1)}見つかった。PubMedでは155文献が抽出され、さらにEnglish, Clinical trial, Meta-Analysis, Review, Randomized Controlled Trial (RCT), Humansで絞込みをした結果、26文献が抽出され、その中から目的に合う1文献が見つかったが、これはCochrane libraryの検索で見つかった文献と同一であった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「特発性血管性浮腫/AL and (“Tranexamic Acid”/TH or トラネキサム酸/AL)」で検索し、文献は抽出されなかった。そこで「血管性浮腫 and Tranexamic Acid (TH)/トランサミン(AL)」を用いて検索した結果、99文献が抽出された。さらに(P T=原著論文, 解説, 総説 RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン)により絞り込みを行った結果、3文献が得られたが目的に合う文献は見つからなかった。

結果: ランダム化比較試験は1件^{K1)}、非ランダム化比較試験は5件^{K2)~K6)}見つかった。唯一のランダム化試験はクロスオーバーでトラネキサム酸の有効性を比較しており、10例中9例で優位に症状が減少したと報告されている^{K1)}。また、非ランダム化比較試験は5件^{K2)~K6)}においてもトラネキサム酸投与は有効と判定されているが、いずれも対象数が2~22例と少なかった。

考察: 血管性浮腫には、大きく特発性の血管性浮腫、刺激誘発型の血管性浮腫、ブラジキニン起因性の血管性浮腫、遺伝性血管性浮腫(HAE)がある。遺伝性血管性浮腫のうち、特にI型、II型についてはトラネキ

サム酸の予防的な効果を示す多くのエビデンスがあるが、特発性の血管性浮腫については、トラネキサム酸の使用を強く支持するエビデンスは存在しない。しかし、我が国では抗ヒスタミン薬に抵抗性を示す特発性の血管性浮腫に対してトラネキサム酸は広く用いられており、またそれを支持するエキスパートオピニオンもある。また、英国BSACIガイドラインでも、血管性浮腫、特に膨疹を伴わない場合は、エビデンスはないが実臨床で使用されていることを考慮し、難治例には検討してよいとしている^{K7)}。今後、本薬が有効な特発性の血管性浮腫の臨床的特性を明らかにし、エビデンスレベルの高いランダム化比較試験を行い、その有用性が検証される必要がある。

文献

- K1) Munch EP, Weeke B: Non-hereditary angioedema treated with tranexamic acid. A 6-month placebo controlled trial with follow-up 4 years later. *Allergy*, 1985; 40: 92-97.
- K2) Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, et al: Angioedema without urticaria: a large clinical survey. *CMAJ*, 2006; 175: 1065-1070.
- K3) Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, et al: Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore)*, 2003; 82: 274-281.
- K4) Freed DL, Buisseret PD, Lloyd MJ, et al: Angioedema responding to antiprotease treatment but without abnormalities of the complement system. *Clin Allergy*, 1980; 10: 21-23.
- K5) Thompson RA, Felix-Davies DD: Response of “idiopathic” recurrent angioneurotic oedema to tranexamic acid. *Br Med J*, 1978; 2: 608.
- K6) Wintenberger C, Boccon-Gibod I, Launay D, et al: Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients. *Clin Exp Immunol*, 2014; 178: 112-117.
- K7) Powell RJ, Leech SC, Till S, et al: BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy*, 2015; 45: 547-565.

附記: 本ガイドラインの原稿脱稿後、蕁麻疹の国際ガイドライン2017年版(DOI: 10.1111/all.13397)における各種治療に関するシステムティックレビューが報告された(Dressler C, Rosumeck S, Werner RN, et al. Executive summary of the methods report for ‘The EAACI/GA² LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update’. *Allergy* 2018).

第 III 章 第 3 部 病型別の治療のエビデンス

本ガイドラインで取り上げられた治療は、蕁麻疹の病型毎にエビデンスを検証し、委員会の議論を経て推奨度を決定した（第 1 章 表 6）。以下に各項目毎のエビデンスと推奨内容を示す。各項目の冒頭のアルファベットは表 6 の行、数字は列を示す。

A-1. 急性蕁麻疹と抗ヒスタミン薬連用

（構造化抄録 2-1 参照）

A-2. 急性蕁麻疹と抗ヒスタミン薬頓用

方法：急性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の頓用について 2018 年 3 月現在までに報告されている論文について、検索式“acute urticaria and antihistamines not rhinitis not H2-antihistamines”で Cochrane library と PubMed から、急性蕁麻疹 AND（抗ヒスタミン薬 OR H1 拮抗薬）で医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“allergic urticaria and H1-antihistamines not rhinitis”を用いて 25 論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。PubMed から、検索式“acute urticaria and antihistamines not rhinitis not H2-antihistamines”を用いて 276 論文が抽出され、systematic review, meta-analysis にて絞り込みをかけたところ 8 論文抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。医学中央雑誌からは 45 論文が抽出されたが、多くは解説で、目的に合う原著論文は見つからなかった。

考察：急性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬頓用治療の有用性を示す強いエビデンスはない。

A-3. 急性蕁麻疹と抗ロイコトリエン薬、H2 拮抗薬、漢方薬

(1) 抗ロイコトリエン薬

方法：急性蕁麻疹に対する抗ロイコトリエン薬治療について、2018 年 5 月までに報告されている論文を検索式 acute urticaria AND leukotriene antagonists で PubMed と Cochrane library から、急性蕁麻疹 AND 抗ロイコトリエン薬で医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed では 19 件が抽出されたが、目的に合致する文献はなく、Cochrane library では論文が抽出されず、目的に合致する文献は見つからなかった。医学中央雑誌からは 1 件が抽出されたが、目的に合う原著論文ではなかった。

考察：急性蕁麻疹に対する抗ロイコトリエン薬治療の有用性を示すエビデンスはない。

(2) H2 拮抗薬

方法：急性蕁麻疹に対する H2 拮抗薬治療について、2018 年 5 月までに報告されている論文を検索式 acute urticaria AND H2 antagonist で PubMed と Cochrane library から、急性蕁麻疹 AND H2 拮抗薬で医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed では 34 論文が抽出され、Clinical Trial でフィルターにかけると 6 件となり、該当する文献が 1 件抽出された。同文献は、93 人の急性蕁麻疹患者に対し、二重盲検対照比較試験でシメチジン 300 mg（H2 拮抗薬）またはジフェンヒドラミン 50 mg（抗ヒスタミン薬）を筋注した効果を比較し、両剤とも瘙痒、膨疹、全体的な改善度のいずれでも有意に症状を改善したが、シメチジンは鎮静性と全般的改善度の点でジフェンヒドラミンより優れ、シメチジンの急性蕁麻疹の初期治療薬としての有効性を示した¹⁵⁹⁾。Cochrane library では 4 件が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。医学中央雑誌ではエピナスチンにファモチジンを併用し軽快した急性蕁麻疹の症例報告（1 例）があった¹⁶⁰⁾。

考察：急性蕁麻疹に対する H2 拮抗薬治療には弱いエビデンスがある。

文献

- 159) Moscati RM, Moore GP: Comparison of cimetidine and diphenhydramine in the treatment of acute urticaria, *Ann Emerg Med*, 1990; 19: 12-15.
160) 清益功浩, 王 茂治, 安部純也ほか: エピナスチンとファモチジンにより軽快した急性蕁麻疹の 1 例, *小児科臨床*, 2007; 60: 125-128.

(3) 漢方薬

方法：急性蕁麻疹に対する漢方薬治療について、2018 年 5 月までに報告されている論文を検索式 acute urticaria AND herbal medicine および acute urticaria AND traditional Chinese medicine を用いて PubMed と Cochrane library から、急性蕁麻疹 AND 漢方薬で医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed では acute urticaria AND herbal medicine で 3 件抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。Cochrane library では acute urticaria AND herbal medicine および acute urticaria AND traditional chinese medicine で 1 件（中国語文献）が抽出された¹⁶¹⁾。この報告では、急性蕁麻疹患者

188人を2群に分け、当帰飲子（106人）（漢方薬）、またはシプロヘプタジン（82人）（抗ヒスタミン薬）を5日間で服用させて1日休薬すること（1クール）を繰り返し、3クール終了時までの症状消失率と症状消失後1カ月間における再発率を比較した。すべての患者は3クール終了時までに症状が消失し、有効率（詳細不明）については両群間に有意差は認められなかったが、症状消失後1カ月間の再発率については漢方薬群が有意に低かった。医学中央雑誌からは1件¹⁶²⁾が抽出されたが、急性蕁麻疹の熱証に対する専門家の意見であった。

考察：漢方薬が急性蕁麻疹の症状を抑制するエビデンスはないが、症状消失後の再発を抑制することを示唆する弱いエビデンスがある。

文献

- 161) Wang CH, Zhang ZH, Wang Q: Therapeutic effect of 106 acute urticaria patients with the added ingredient of radix angelicae sinesis, *J Shanxi College Traditional Chinese Med*, 1997; 20: 25 (in Chinese).
- 162) 柳原 茂. 皮膚科漢方処方ベストマッチ 22 越婢加朮湯 (抗炎症・余分な水を取る). *MB Derma*, 2013; 211: 38-40.

A-4. 急性蕁麻疹とトラネキサム酸

方法：2018年4月現在までに報告されている論文について、Cochrane library から検索式“acute urticaria AND tranexamic acid”を用いて1文献が抽出されたが目的に合致するものではなかった。また、PubMed から、同じ検索式を用いて41文献が抽出されたが、多くが急性遺伝性血管性浮腫（acute hereditary angioedema）に関するものであり、本目的に合致する文献はなかった。医学中央雑誌から検索式“急性蕁麻疹 and [Tranexamic Acid (TH) or トランサミン (AL) or トラネキサム酸 (AL)]”を用いて検索したが、該当する文献は抽出されなかった。急性蕁麻疹を蕁麻疹に変えて同様の検索を行ったが、抽出された127文献のうち急性蕁麻疹について論じた文献は見つからなかった。

結果：該当文献なし

考察：評価不能

A-5. 急性蕁麻疹とDDS, ノイロトロピン®, グリチルリチン酸

(1) ジアフェニルスルフォン (DDS)

方法：2018年4月現在までに報告されている論文についてPubMed から検索式“acute urticaria AND

dapsone”を用いて14文献が抽出された。（“acute urticaria AND diaphenylsulfone”を用いても全く同じ14文献が抽出された。）このうち急性蕁麻疹に対するdiaphenylsulfoneの有効性を調査した文献はなかった。（検索式“urticaria AND dapsone”を用いて102文献が抽出されたが、この中でも目的に合致する文献はなかった。）Cochrane libraryで同様の検索式で抽出された文献はなかった。医学中央雑誌から検索式“急性蕁麻疹”を用いて126文献が、“dapsone”を用いて1,570文献が抽出されたが、両検索式をandで検索したところ抽出される文献はなかった。

結果：該当文献なし

考察：評価不能

(2) ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液（ノイロトロピン®）

方法：2018年4月現在までに報告されている論文についてPubMed から検索式“acute urticaria AND neurotropin”を用いて検索したが抽出された文献はなかった。Cochrane libraryでも同様の検索式で抽出される文献はなかった。医学中央雑誌から検索式“急性蕁麻疹 and ノイロトロピン”を用いて抽出された文献はなかった。

結果：該当文献なし

考察：評価不能

(3) グリチルリチン酸

方法：2018年4月現在までに報告されている論文についてPubMed から検索式“acute urticaria AND glycyrrhizin”を用いて検索したが文献は抽出されなかった。同様に“urticaria AND glycyrrhizin”を用いて1文献が抽出されたが、急性蕁麻疹に対するグリチルリチン酸製剤の併用の効果を調査した試験ではなかった。Cochrane libraryで同様の検索式で検索したが、該当する文献はなかった。医学中央雑誌から検索式“急性蕁麻疹 and グリチロン”を用いて抽出された文献はなかった。検索式“蕁麻疹 and グリチロン”を用いて抽出された17文献のうち、対象患者が急性蕁麻疹と思われる文献が1件該当した¹⁶³⁾。検索式“急性蕁麻疹 and 強力ネオミノファーゲン”を用いて抽出された文献はなく、検索式“蕁麻疹 and 強力ネオミノファーゲン”を用いて抽出された12文献のうち、本目的に合致するものは1件で上記と重複した。この国内文献1件を解析した。

結果：国内論文1件はオープン試験にて20例の蕁麻疹患者に対する強力ネオミノファーゲンCの効果を検

討しているが、来院までの日数の記載からこのうちの18例が急性蕁麻疹に該当する。注射回数が1～10回で全例が軽快ないし治癒しているが、自然軽快を見ている可能性がある¹⁶³⁾。

考察：グリチルリチン製剤が急性蕁麻疹に効果があるとする根拠は弱い。

文献

- 163) 木村雅一：強力ネオミノファーゲンCによる皮膚疾患100例の治験。医学と薬学, 1982; 8: 1581-1585.

A-6. 急性蕁麻疹とステロイド（連用）

(CQ9 参照)

A-7. 急性蕁麻疹とシクロスポリン

方法：急性蕁麻疹のシクロスポリン治療について、2018年4月現在までに報告されている論文について検索式“acute urticaria AND cyclosporine”でPubMedとCochrane libraryから検索を行った。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“急性蕁麻疹 AND シクロスポリン”で検索を行った。

結果：PubMedでは12論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからず、Cochrane libraryでは11論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。医学中央雑誌では1論文が抽出されたが目的に合致する文献は見つからなかった。

考察：急性蕁麻疹に対するシクロスポリンに関するエビデンスはない。

A-8. 急性蕁麻疹とオマリズマブ

方法：オマリズマブと急性蕁麻疹について、2018年4月までに報告されている論文を検索式“omalizumab AND acute urticaria”でPubMedとCochrane libraryから検索した。また、検索式“オマリズマブ 急性蕁麻疹”で医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMedで19件が抽出され、そのうち目的に合致する論文は見つからなかった。Cochrane libraryで6件が抽出され、そのうち目的に合致する論文は1件見つかった¹⁶⁴⁾。抗ヒスタミン薬で効果不十分な20名の急性蕁麻疹患者に対する前方視的オープンラベルの介入試験で、オマリズマブ投与によって20名中10名(50%)が投与7日目に完全寛解した。医学中央雑誌では目的に合致する論文は見つからなかった。

考察：急性蕁麻疹に対するオマリズマブによる治療

については、小規模集団の半数に有効であったとする弱いエビデンスがある。

文献

- 164) Chiu H-Y, Chan C-C, Chu C-Y, et al: An investigator-initiated, open-label, single-center, proof-of-concept-study of omalizumab in patients with poorly controlled acute urticaria. *Dermatologica sinica*, 2017; (no pagination).

A-9. 急性蕁麻疹と試行的治療

方法：急性蕁麻疹における試行的治療について、2018年3月現在までに報告されている論文について、Cochrane LibraryとPubMedから検索式 acute urticaria AND (immunoglobulins, intravenous OR plasmapheresis OR warfarin OR methotrexate OR cyclophosphamide OR tacrolimus OR mycophenolate) で検索を行った。また医学中央雑誌では、急性蕁麻疹/AL and (intravenous/AL and (Immunoglobulins/TH or immunoglobulins/AL) or (血漿交換/TH or 血漿交換/AL) or (Warfarin/TH or ワルファリン/AL) or (Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL) or (Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL) or (Tacrolimus/TH or タクロリムス/AL) or (“Mycophenolate Mofetil”/TH or ミコフェノール酸モフェチル/AL)) で検索を行った。

結果：Cochrane Libraryで12件が、PubMedで36件が抽出されたが、いずれにおいても目的に合う論文は見つからなかった。医学中央雑誌では2件が抽出されたが、目的に合う論文は見つからなかった。

考察：急性蕁麻疹における試行的治療の有用性は証明されていない。

A-10. 急性蕁麻疹と寛容誘導

方法：急性蕁麻疹に対する耐性誘導治療について2018年4月現在までに報告されている論文を検索式 acute urticaria treatment AND toleranceでCochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索した。

結果：Cochrane libraryから63論文が、PubMedから26論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。医学中央雑誌からは検索式“acute urticaria treatment AND tolerance”を用いて論文は抽出されなかった。

考察：急性蕁麻疹に対する寛容誘導に関するエビデンスはない。

B-1. 慢性蕁麻疹と抗ヒスタミン薬連用

(CQ11, 23, 構造化抄録 2-2, 2-5 参照)

B-2. 慢性蕁麻疹と抗ヒスタミン薬頓用

(CQ 23 参照)

B-3. 慢性蕁麻疹と抗ロイコトリエン薬, H2拮抗薬, 漢方薬

(CQ12, 13, 18, 構造化抄録 3-8 参照)

B-4. 慢性蕁麻疹とトラネキサム酸

(CQ17, 構造化抄録 3-6 参照)

B-5. 慢性蕁麻疹と DDS, ノイロトロピン®, グリチルリチン酸

(CQ14, 15, 16, 構造化抄録 3-3, 3-4, 3-5 参照)

B-6. 慢性蕁麻疹とステロイド (連用)

(CQ20 参照)

B-7. 慢性蕁麻疹とシクロスポリン

(CQ21, 構造化抄録 4-1 参照)

B-8. 慢性蕁麻疹とオマリズマブ

(構造化抄録 4-9 参照)

B-9. 慢性蕁麻疹と試行的治療

(CQ22, 構造化抄録 4-2, 4-3, 4-4, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8 参照)

B-10. 慢性蕁麻疹と寛容誘導

方法: 慢性蕁麻疹に対する耐性誘導治療について、2018年4月現在までに報告されている論文を検索式 chronic urticaria treatment AND tolerance で Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索した。

結果: Cochrane library から76論文が抽出されたが目的に合致する文献は見つからなかった。PubMed から66論文が抽出され、RCTが1件¹⁶⁵⁾、非ランダム化比較試験が1件¹⁶⁵⁾、症例集積研究はなく、症例報告レベルの文献が2件見つかった。文献166)では、慢性蕁麻疹患者に自己の血液もしくは血清を週に1回投与して10週のフォローアップを行ったがプラセボと比

較して有為な症状の改善効果は認めなかった。文献165)では、自己血清皮内テストが陽性と陰性の慢性蕁麻疹患者群において10週にわたり筋肉内に自己血清を投与(自己血清療法)して慢性蕁麻疹の疾患活動性をフォローし比較した。自己血清皮膚テストが陽性と陰性の慢性蕁麻疹患者群に有効性の差はなかったが、自己血清療法は慢性蕁麻疹患者の症状を有意に改善したと報告している。医学中央雑誌からは1論文が抽出されたが、目的に合致する文献ではなかった。

考察: 慢性蕁麻疹に対する寛容誘導の有効性を示す強いエビデンスはない。

文献

- 165) Karn D, Kc S: Clinical outcome of autologous serum therapy in chronic idiopathic urticaria, *J Nepal Health Res Counc*, 2017; 15: 71-74.
- 166) Kocatürk E, Aktaş S, Türkoğlu Z, et al: Autologous whole blood and autologous serum injections are equally effective as placebo injections in reducing disease activity in patients with chronic spontaneous urticaria: a placebo controlled, randomized, single-blind study, *J Dermatolog Treat*, 2012; 23: 465-471.

C-1. アレルギー性の蕁麻疹と抗ヒスタミン薬連用

方法: アレルギー性の蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の連用について、2018年4月現在までに報告されている論文を検索式 allergic urticaria and antihistamines not H2-antihistamines で Cochrane library と PubMed から、“アレルギー性蕁麻疹 AND 抗ヒスタミン薬”で医学中央雑誌から検索を行った。

結果: Cochrane library から32論文が抽出され、さらに systemic review or meta-analysis, not rhinitis で絞り込んだところ15論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。一方 PubMed から864論文が抽出され、さらに systemic review or meta-analysis, not rhinitis で絞り込んだところ42論文が抽出されたが、やはり目的に合致する文献は見つからなかった。

医学中央雑誌からは4論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。

考察: アレルギー性の蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の連用の有用性を示す強いエビデンスはない。

C-2. アレルギー性の蕁麻疹と抗ヒスタミン薬頓用

方法：アレルギー性の蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の頓用について、2018年3月現在までに報告されている論文を検索式“allergic urticaria and H1-antihistamines not rhinitis not H2-antihistamines”でCochrane library と PubMed から検索した。

結果：Cochrane library から19論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。PubMed から41論文が抽出され、systematic review にて絞り込みをかけたところ4論文抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。

考察：アレルギー性の蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬頓用治療の有用性を示す強いエビデンスはない。

C-3. アレルギー性の蕁麻疹と抗ロイコトリエン薬, H2拮抗薬, 漢方薬

(1) 抗ロイコトリエン薬

方法：アレルギー性の蕁麻疹に対する抗ロイコトリエン薬治療について、2018年5月までに報告されている論文を検索式 allergic urticaria AND leukotriene antagonist で PubMed と Cochrane library, アレルギー性蕁麻疹 AND 抗ロイコトリエン薬で医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed では61論文が抽出され、Clinical trial でフィルターをかけると10論文となったが、その中に目的に合致する文献は見つからなかった。Cochrane library では18論文が抽出されたが目的に合致する文献は見つからなかった。医学中央雑誌では文献は抽出されなかった。

考察：アレルギー性の蕁麻疹に対する抗ロイコトリエン薬の有用性を示す強いエビデンスはない。

(2) H2拮抗薬

方法：アレルギー性の蕁麻疹に対する H2拮抗薬治療について、2018年5月までに報告されている論文を検索式 allergic urticaria AND H2 antagonist で PubMed と Cochrane library, アレルギー性蕁麻疹 AND H2拮抗薬で医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed では41論文が抽出され、Clinical trial でフィルターをかけると6論文となったが、その中に目的に合致する文献は見つからなかった。Cochrane library では12論文が抽出されたが目的に合致する文献は見つからなかった。医学中央雑誌では論文は抽出

されなかった。

考察：アレルギー性の蕁麻疹に対する H2拮抗薬の有用性を示す強いエビデンスはない。

(3) 漢方薬

方法：アレルギー性の蕁麻疹に対する漢方薬について、2018年5月までに報告されている論文を検索式 allergic urticaria AND herbal medicine および allergic urticaria AND traditional chinese medicine を用いて PubMed と Cochrane library, アレルギー性蕁麻疹 AND 漢方薬で医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed では論文が抽出されず、Cochrane library では2論文が抽出されたが目的に合致する文献は見つからなかった。医学中央雑誌では論文は抽出されなかった。

考察：アレルギー性の蕁麻疹に対する漢方薬の有用性を示すエビデンスはない。

C-4. アレルギー性の蕁麻疹とトラネキサム酸

方法：アレルギー性蕁麻疹に対するトラネキサム酸による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“allergic urticaria AND tranexamic acid”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で抽出された8文献を、English, Clinical trial, Meta-Analysis, Review, Randomized Controlled Trial (RCT), Humans で絞り込みをした結果、1件が抽出されたが目的に合う文献は見つからなかった。

邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「アレルギー性蕁麻疹 and Tranexamic Acid (TH)/トランキサミン (AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：アレルギー性蕁麻疹に対してトラネキサム酸が有用であるとする強いエビデンスはない。

C-5. アレルギー性の蕁麻疹と DDS, ノイロトロピン®, グリチルリチン酸

(1) ジアフェニルスルフォン (DDS)

方法：アレルギー性蕁麻疹に対する diaminodiphenyl sulfone (DDS) による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“allergic

urticaria AND diaminodiphenyl sulfone”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMedから、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。

邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「アレルギー性蕁麻疹 and dapstone/TH or レクチゾール/AL」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：アレルギー性の蕁麻疹に対して diaminodiphenyl sulfone が有用であるとするエビデンスはない。

(2) ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液(ノイロトロピン®)

方法：アレルギー性蕁麻疹に対するノイロトロピン®による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式 “allergic urticaria AND Neurotrophin” を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で1文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「アレルギー性蕁麻疹 and (Neurotrophin/TH or ノイロトロピン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：アレルギー性蕁麻疹に対してノイロトロピン®が有用であるとするエビデンスはない。

(3) グリチルリチン酸

方法：アレルギー性蕁麻疹に対するグリチルリチンによる治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式 “allergic urticaria AND glycyrrhizic acid” を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。

邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「アレルギー性蕁麻疹 and (Glycyrrhizic acid/TH or グリチルリチン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：アレルギー性蕁麻疹に対してグリチルリチンが有用であるとするエビデンスはない。

C-6. アレルギー性の蕁麻疹とステロイド(連用)

方法：2010年から2018年5月までの出版年の論文について、検索式 “steroid* AND allergic AND urticaria” を用いて PubMed と Cochrane library から検索を行った。

結果：PubMed からは72文献が抽出され、この結果を “English, Clinical trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial (RCT), Systematic Review, Humans” で絞込みをしたところ4文献が得られたが、目的に合うものはなかった。Cochrane library から同じ検索式を用いて検索したが追加すべき文献は抽出されなかった。邦文の文献については医学中央雑誌を同じ検索式を用いて2010年以降の文献を検索したが、目的に合う論文は抽出されなかった。

考察：アレルギー性の蕁麻疹に対するステロイド連用の有用性を示す強いエビデンスはない。

C-7. アレルギー性の蕁麻疹とシクロスポリン

方法：アレルギー性蕁麻疹のシクロスポリン治療について、2018年4月現在までに報告されている論文について検索式 “allergic urticaria AND cyclosporine” で PubMed と Cochrane library から検索を行った。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から “アレルギー性蕁麻疹 AND シクロスポリン” で検索を行った。

結果：PubMed では30論文が、Cochrane library では13論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。医学中央雑誌では2論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。

考察：アレルギー性蕁麻疹に対するシクロスポリン治療の有用性を示すエビデンスはない。

C-8. アレルギー性の蕁麻疹とオマリズマブ

方法：オマリズマブとアレルギー性蕁麻疹について、2018年4月までに報告されている論文を、検索式 “omalizumab AND allergic urticaria” で PubMed と Cochrane library から検索し、さらに Clinical Trial の論文を抽出した。また、検索式 “omalizumab AND food allergy” で PubMed から検索を行い、さらに clinical trial の論文を抽出した。

結果：PubMed で “omalizumab AND allergic urticaria” で227件が抽出され、さらに Clinical Trial で抽出したところ18件が抽出された。そのうち目的に合致

する論文は2件見つかった¹⁶⁷⁾¹⁶⁸⁾。Cochrane libraryで“omalizumab AND allergic urticaria”で47件が抽出され、そのうち目的に合致する論文は2件見つかり、このうち1件はPubMedと同じ論文であった¹⁶⁷⁾¹⁶⁹⁾。PubMedで“omalizumab AND food allergy”で158件が抽出され、さらにClinical Trialで抽出したところ18件が抽出された。そのうち目的に合致する論文は7件見つかり、このうち1件はPubMedと同じ論文であった^{168)170)~175)}。9件の論文について解析を行った。このうち1件は、甲状腺ペルオキシダーゼに対するIgE抗体を有する慢性蕁麻疹患者群における無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、オマリズマブ投与群は有意差を持って蕁麻疹の改善を認めたが、今回の目的には合致しないと判断した¹⁶⁷⁾。食物アレルギーを有する喘息患者22名におけるオマリズマブ投与の前向き研究では、オマリズマブ投与によって食物アレルギー症状が改善したが、今回の目的には合致しないと判断した¹⁶⁸⁾。ピーナッツアレルギー患者5名に対するオマリズマブ投与では、1名が皮膚テスト陰性になり、負荷試験でピーナッツ5gの摂取が可能となった¹⁶⁹⁾。2件はミルクアレルギーとピーナッツアレルギーにおける免疫療法のためにオマリズマブ投与を行ったパイロットスタディであった¹⁷¹⁾¹⁷³⁾。57名のミルクアレルギーの経口免疫療法におけるオマリズマブ投与の無作為化二重盲検対照プラセボ対照試験では、オマリズマブ投与群では有意に安全性が増したが、効果（減感作と継続的なアレルギー反応の消失）には有意差は見られなかった¹⁷⁰⁾。14名のピーナッツアレルギー患者に対するオマリズマブ投与では、負荷試験にてアレルギー症状を誘発する閾値が有意に改善した¹⁷²⁾。14名のピーナッツアレルギーに対するオマリズマブ投与の無作為化二重盲検対照プラセボ対照試験では、オマリズマブ投与群では有意に摂取可能なピーナッツの量が増加した¹⁷⁴⁾。37名のピーナッツアレルギーの急速減感作療法におけるオマリズマブ投与の無作為化プラセボ対照試験では、オマリズマブ投与群では有意に摂取可能なピーナッツの量が増加した¹⁷⁵⁾。

考察：アレルギー性蕁麻疹に対するオマリズマブによる治療については、食物アレルギーに関する有用性を支持する弱いエビデンスがある。よって他に可能な治療法がない場合は試みても良いと思われるが、アナフィラキシーに対応可能な施設で行うことが望ましい。

文献

- 167) Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al: Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase, *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 128: 202-209. e5.
- 168) Rafi A, Do LT, Katz R, et al: Effects of omalizumab in patients with food allergy, *Allergy Asthma Proc*, 2010; 31: 76-83.
- 169) Yu GP, Tuano KS, Hamilton RG, et al: Omalizumab in peanut-allergic patients reduces free IgE anti-peanut and skin prick tests to peanut, *Journal of allergy and clinical immunology*, 2010; 125: AB22.
- 170) Wood RA, Kim JS, Lindblad R, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy, *J Allergy Clin Immunol*, 2016; 137: 1103-1110.e1-11.
- 171) Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, et al: A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients, *J Allergy Clin Immunol*, 2013; 132: 1368-1374.
- 172) Savage JH, Courneya JP, Sterba PM, et al: Kinetics of mast cell, basophil, and oral food challenge responses in omalizumab-treated adults with peanut allergy, *J Allergy Clin Immunol*, 2012; 130: 1123-1129.e2.
- 173) Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, et al: Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy, *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 127: 1622-1624.
- 174) Sampson HA, Leung DY, Burks AW, et al: A phase II, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy, *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 127: 1309-1310.e1.
- 175) MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, et al: Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy, *J Allergy Clin Immunol*, 2017; 139: 873-881.

C-9. アレルギー性の蕁麻疹と試行的治療

方法：アレルギー性の蕁麻疹における試行的治療について、2018年3月現在までに報告されている論文をCochrane LibraryとPubMedから検索式allergy urticaria AND (immunoglobulins, intravenous OR plasmapheresis OR warfarin OR methotrexate OR cyclophosphamide OR tacrolimus OR mycophenolate)で検索した。また医学中央雑誌では、アレルギー性/AL and (蕁麻疹/TH or 蕁麻疹/AL) and (intravenous/AL and (Immunoglobulins/TH or immunoglobulins/AL) or (血漿交換/TH or 血漿交換/AL) or (Warfarin/TH or ワルファリン/AL) or (Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL) or

(Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL) or (Tacrolimus/TH or タクロリムス/AL) or (“Mycophenolate Mofetil”/TH or ミコフェノール酸モフェチル/AL)) で検索を行った。

結果：Cochrane Library では4件が抽出されたが、目的に合う論文は見つからなかった。PubMed では258件が抽出され、Clinical trialでフィルターをかけると12件が抽出されたが、目的に合う論文は見つからなかった。医学中央雑誌では10件が抽出されたが、目的に合う論文は見つからなかった。

考察：アレルギー性の蕁麻疹に対する試行的治療の有用性は証明されていない。

C-10. アレルギー性の蕁麻疹と寛容誘導

方法：アレルギー性の蕁麻疹に対する耐性誘導治療について、2018年4月現在までに報告されている論文を検索式 allergy urticaria treatment AND (tolerance or immunotherapy) でPubMedから検索した。

結果：PubMedから896論文が抽出された。Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial OR Systematic reviewでフィルターをかけたところ66件までに絞られた。その中より目的に合う文献16件を抽出した。プロバイオティクスとしてのラクトバチルスラムノサスGGを含む加水分解カゼインの経口免疫療法(OIT)が加水分解カゼインのみのOITより蕁麻疹を含むアレルギー症状の症状出現のリスクを下げる事が証明されている¹⁷⁶⁾。ピーナッツなどの食物アレルギーに関連する蕁麻疹において、経口免疫療法(OIT)の部分的な有効性が報告されていた¹⁷⁷⁾。ラテックスアレルギーに関しては、舌下免疫療法(SLIT)の報告が数件あり主に急速法を用いている。12カ月間の維持療法にてプラセボ対照二重盲検比較試験でラテックスグローブ使用試験やラテックスのプリックテストで反応性の低下を証明している¹⁸⁴⁾。ハチ毒アレルギーに関しては、6カ月のSLIT後の皮膚反応の減弱、急速皮下免疫療法にての有効性の多数の報告がある¹⁸³⁾¹⁹⁰⁾¹⁹¹⁾。アリ毒アレルギーについて準急速皮下投与法によるプラセボ対照二重盲検比較試験が行われ有効性が証明されている¹⁸⁸⁾。

考察：アレルギー性の蕁麻疹に対する寛容誘導はアレルギー性と投与方法に関しては今後もさらなる検討が必要であるが、現時点でも比較的高いエビデンスがあり、安全性に配慮して行えば有効である可能性がある。

文献

- 176) Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, et al: Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial, *J Allergy Clin Immunol*, 2017; 139: 1906-1913.
- 177) Sicherer SH, Leung DY: Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2014, *J Allergy Clin Immunol*, 2015; 135: 357-367.
- 178) Urisu A, Ebisawa M, Ito K, et al: Japanese Guideline for Food Allergy 2014, *Allergol Int*, 2014; 63: 399-419.
- 179) Pajno GB, Caminiti L, Salzano G, et al: Comparison between two maintenance feeding regimens after successful cow's milk oral desensitization, *Pediatr Allergy Immunol*, 2013; 24: 376-381.
- 180) Martorell A, De la Hoz B, Ibáñez MD, et al: Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy, *Clin Exp Allergy*, 2011; 41: 1297-1304.
- 181) Nettis E, Di Leo E, Calogiuri G, et al: The safety of a novel sublingual rush induction phase for latex desensitization, *Curr Med Res Opin*, 2010; 26: 1855-1859.
- 182) Castells M: Rapid desensitization of hypersensitivity reactions to chemotherapy agents, *Curr Drug Saf*, 2006; 1: 243-251.
- 183) Severino MG, Cortellini G, Bonadonna P, et al: Sublingual immunotherapy for large local reactions caused by honeybee sting: a double-blind, placebo-controlled trial, *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 122: 44-48.
- 184) Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, et al: Double-blind, placebo-controlled study of sublingual immunotherapy in patients with latex-induced urticaria: a 12-month study, *Br J Dermatol*, 2007; 156: 674-681.
- 185) Tabar AI, Anda M, Bonifazi F, et al: Specific immunotherapy with standardized latex extract versus placebo in latex-allergic patients, *Int Arch Allergy Immunol*, 2006; 141: 369-376.
- 186) Bernardini R, Campodonico P, Burastero S, et al: Sublingual immunotherapy with a latex extract in paediatric patients: a double-blind, placebo-controlled study, *Curr Med Res Opin*, 2006; 22: 1515-1522.
- 187) Sastre J, Fernández-Nieto M, Rico P, et al: Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers: a double-blind, placebo-controlled study, *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111: 985-994.
- 188) Brown SG, Wiese MD, Blackman KE, Heddl RJ: Antivenom immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial, *Lancet*, 2003; 361: 1001-1006.
- 189) Leynadier F, Herman D, Vervloet D, Andre C: Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers, *J Allergy Clin Immunol*, 2000; 106: 585-590.
- 190) Reimers A, Hari Y, Müller U: Reduction of side-effects

from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial, *Allergy*, 2000; 55: 484-488.

- 191) Bousquet J, Müller UR, Dreborg S, et al: Immunotherapy with Hymenoptera venoms. Position paper of the Working Group on Immunotherapy of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, *Allergy*, 1987; 42: 401-413.

D-1. 食物依存性運動誘発アナフィラキシーと抗ヒスタミン薬連用

方法：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対する抗ヒスタミン薬の連用について、2018年4月現在までに報告されている論文を、検索式 food dependent exercise induced anaphylaxis and antihistamines で Cochrane library と PubMed から、“食物依存性運動誘発アナフィラキシー AND 抗ヒスタミン薬”で医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library からは目的に合致する文献は見つからなかった。PubMed から12論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。

医学中央雑誌からは131論文が抽出されたが、メタアナリシスで絞り込んだところ文献は見つからなかった。

考察：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対する抗ヒスタミン薬の連用の有用性を示す強いエビデンスはない。

D-2. 食物依存性運動誘発アナフィラキシーと抗ヒスタミン薬頓用

方法：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対する抗ヒスタミン薬の頓用について、2018年3月現在までに報告されている論文を検索式“food dependent exercise induced anaphylaxis and antihistamines”で Cochrane library と PubMed から検索した。

結果：Cochrane library からは目的に合致する文献は見つからなかった。PubMed から12論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。

考察：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対する抗ヒスタミン薬頓用治療の有用性を示すエビデンスはない。

D-3. 食物依存性運動誘発アナフィラキシーと抗ロイコトリエン薬、H2拮抗薬、漢方薬

(1) 抗ロイコトリエン薬

方法：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対する

抗ロイコトリエン薬治療について、2018年5月までに報告されている論文を検索式 food dependent exercise induced anaphylaxis and leukotriene antagonists で PubMed と Cochrane library、食物依存性運動誘発アナフィラキシー AND 抗ロイコトリエン薬で医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed では、1論文が抽出され、モモによる食物依存性運動誘発アナフィラキシーの患者に対し、セチリジンとモンテルカスト併用による予防的投与が有効であったと報告されていた¹⁹²⁾。Cochrane library、医学中央雑誌では論文は抽出されなかった。

考察：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対する抗ロイコトリエン薬による治療によって得られる利益の大きさは不確実である。

文献

- 192) Peroni DG, Piacentini GL, Piazza M, Cametti E, Boner AL: Combined cetirizine-montelukast preventive treatment for food-dependent exercise-induced anaphylaxis, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010; 104: 272-273.

(2) H2拮抗薬

方法：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対するH2拮抗薬による治療について、2018年5月までに報告されている論文を検索式 food dependent exercise induced anaphylaxis and H2 antagonist で PubMed と Cochrane library から、検索式 食物依存性運動誘発アナフィラキシー AND H2拮抗薬で医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed, Cochrane library, 医学中央雑誌のいずれでも論文は抽出されなかった。

考察：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対するH2拮抗薬の有用性を示すエビデンスはない。

(3) 漢方薬

方法：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対する漢方薬治療について、2017年5月までに報告されている論文を検索式 food dependent exercise induced anaphylaxis AND herbal medicine および food dependent exercise induced anaphylaxis AND traditional Chinese medicine を用いて PubMed と Cochrane library から、検索式 食物依存性運動誘発アナフィラキシー AND 漢方薬で医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed, Cochrane library 共に論文は抽出されなかった。医学中央雑誌では1論文抽出されたが目的に合致しなかった。

考察：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対する

る漢方薬の有用性を示すエビデンスはない。

D-4. 食物依存性運動誘発アナフィラキシーとトランキサム酸

方法：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対するトランキサム酸による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“food-dependent exercise-induced anaphylaxis AND tranexamic acid”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「食物依存性運動誘発アナフィラキシー and Tranexamic Acid (TH)/トランサミン (AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対するトランキサム酸の有用性に関するエビデンスはない。

D-5. 食物依存性運動誘発アナフィラキシーと DDS, ノイロトロピン®, グリチルリチン酸

(1) ジアフェニルスルフォン (DDS)

方法：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対する diaminodiphenyl sulfone (DDS) による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“Food dependent exercise-induced anaphylaxis AND diaminodiphenyl sulfone”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。

邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「食物依存性運動誘発アナフィラキシー and dapsone/TH or レクチゾール/AL」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対して diaminodiphenyl sulfone の有用性に関するエビデンスはない。

(2) ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液 (ノイロトロピン®)

方法：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対するノイロトロピン®による治療に関して、2018年4月

までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“food-dependent exercise-induced anaphylaxis AND Neurotropin”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。

邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「食物依存性運動誘発アナフィラキシー and (Neurotropin/TH or ノイロトロピン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対してノイロトロピン®の有用性に関するエビデンスはない。

(3) グリチルリチン酸

方法：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対するグリチルリチンによる治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“Food dependent exercise-induced anaphylaxis AND Glycyrrhizic acid”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。

邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「食物依存性運動誘発アナフィラキシー and (Glycyrrhizic acid/TH or グリチルリチン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対してグリチルリチンの有用性に関するエビデンスはない。

D-6. 食物依存性運動誘発アナフィラキシーとステロイド (運用)

方法：2010年から2018年4月までの出版年の論文について、検索式“steroid* AND prevention AND anaphylaxis AND exercise”を用いて PubMed, Cochrane library, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：PubMed から2文献が抽出されたが、いずれも目的に合うものではなかった。Cochrane library では追加すべき文献は抽出されなかった。邦文の文献については医学中央雑誌を同じ検索式を用いて2010年以降の文献を検索したが、目的に合う論文は抽出されなかった。

考察：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対する

るステロイド連用の有用性を示すエビデンスはない。

D-7. 食物依存性運動誘発アナフィラキシーとシクロスポリン

方法：食物依存性運動誘発アナフィラキシーのシクロスポリン治療について、2018年4月現在までに報告されている論文について検索式“food dependent exercise induced anaphylaxis AND cyclosporine”でPubMedとCochrane libraryから検索を行った。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“食物依存性運動誘発アナフィラキシー AND シクロスポリン”で検索を行った。

結果：PubMed, Cochrane libraryからは論文は抽出されなかった。医学中央雑誌では4論文が抽出されたが目的に合致する文献は見つからなかった。

考察：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対するシクロスポリン治療の有用性を示すエビデンスはない。

D-8. 食物依存性運動誘発アナフィラキシーとオマリズマブ

方法：オマリズマブとFDEIAについて、2018年4月までに報告されている論文を、検索式“omalizumab AND food-dependent exercise-induced anaphylaxis”でPubMedとCochrane libraryから検索した。

結果：PubMedでもCochrane libraryでも、目的に合致する論文は見つからなかった。

考察：FDEIAに対するオマリズマブによる治療についてのエビデンスはない。

D-9. 食物依存性運動誘発アナフィラキシーと試行的治療

方法：食物依存性運動誘発アナフィラキシーにおける試行的治療について、2018年3月現在までに報告されている論文をCochrane LibraryとPubMedから検索式“food-dependent exercise-induced anaphylaxis AND (immunoglobulins, intravenous OR plasmapheresis OR warfarin OR methotrexate OR cyclophosphamide OR tacrolimus OR mycophenolate)”で検索した。また医学中央雑誌では、(食物依存性運動誘発アナフィラキシー/TH or 食物依存性運動誘発アナフィラキシー/AL) and (intravenous/AL and (Immunoglobulins/TH or immunoglobulins/AL) or (血漿交換/TH or 血漿交換/AL) or (Warfarin/TH or ワルファリン/

AL) or (Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL) or (Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL) or (Tacrolimus/TH or タクロリムス/AL) or (“Mycophenolate Mofetil”/TH or ミコフェノール酸モフェチル/AL))で検索した。

結果：Cochrane Library, PubMed, 医学中央雑誌のいずれでも該当する文献は抽出されなかった。

考察：食物依存性運動誘発アナフィラキシーに対する試行的治療の有用性は証明されていない。

D-10. 食物依存性運動誘発アナフィラキシーと寛容誘導

方法：食物依存性誘導誘発アナフィラキシーに対する耐性誘導治療について、2018年4月現在までに報告されている論文を検索式“food dependent exercise induced anaphylaxis AND tolerance”でCochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索した。

結果：Cochrane libraryから9論文が抽出されたが目的に合致する文献は見つからなかった。PubMedから6論文が抽出され、RCT、症例集積研究はなく、目的に合う1件の症例報告レベルの報告があった¹⁹³⁾。その報告では、2症例にIFN- γ を投与したのちに原因食物を摂取し運動負荷を行い、食物負荷量を徐々に増加させたのちに120gの小麦摂取後の運動負荷試験で無症状になったことを確認している。医学中央雑誌からは検索式“food dependent exercise induced anaphylaxis AND tolerance”を用いて論文は抽出されなかった。

考察：食物依存性誘導誘発アナフィラキシーに対する寛容誘導が有効であったとする2症例の報告がある。しかし、経過中にアナフィラキシーを誘発する可能性があるため、今後具体的なプロトコールについて検証する必要がある。

文献

- 193) Noh G, Lee JH: Specific Oral Tolerance Induction Using IFN-Gamma in 2 Cases of Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis, *Case Rep Med*, 2013; 2013: 259692.

E-1. 非アレルギー性の蕁麻疹(NSAIDs以外の特定物質による蕁麻疹(造影剤, その他の薬剤など))と抗ヒスタミン薬連用

方法：非アレルギー性の蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の連用について、2018年4月現在までに報告されている論文を検索式“pseudo allergy and urticariaおよ

び contrast media urticaria antihistamine で Cochrane library と PubMed から、検索式“非アレルギー性蕁麻疹 AND 抗ヒスタミン薬”を用いて医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“pseudo allergy and urticaria”を用いて5論文が、また“contrast media urticaria antihistamine”を用いて2論文が抽出されたが目的に合致する文献は見つからなかった。PubMed から、検索式“pseudo allergy and urticaria”を用いて67論文が抽出され、さらに検索式“pseudo allergy and urticaria and antihistamines”を用いて絞り込んだところ5論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。また“contrast media urticaria antihistamine”を用いて25論文が抽出されたが目的に合致する文献は見つからなかった。医学中央雑誌からは文献は見つからなかった。

考察：非アレルギー性の蕁麻疹（造影剤、その他）に対する抗ヒスタミン薬の連用の有用性を示すエビデンスはない。

E-2. 非アレルギー性の蕁麻疹（NSAIDs 以外の特定物質による蕁麻疹（造影剤、その他の薬剤など））と抗ヒスタミン薬頓用

方法：非アレルギー性の蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の頓用について、2018年3月現在までに報告されている論文を検索式“pseudo allergy and urticaria and antihistamines not H2-antihistamines”で Cochrane library と PubMed から検索した。

結果：Cochrane library から検索式“pseudo allergy and urticaria”を用いて4論文が抽出され、“pseudo allergy and urticaria and antihistamines not H2-antihistamines”を用いて4論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。PubMed から検索式“pseudo allergy and urticaria”を用いて67論文が抽出され、“pseudo allergy and urticaria and antihistamines not H2-antihistamines”を用いて5論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。

考察：非アレルギー性の蕁麻疹（造影剤、その他の薬剤）に対する抗ヒスタミン薬頓用治療の有用性を示すエビデンスはない。

E-3. 非アレルギー性の蕁麻疹（NSAIDs 以外の特定物質による蕁麻疹（造影剤、その他の薬剤など））と抗ロイコトリエン薬、H2拮抗薬、漢方薬

(1) 抗ロイコトリエン薬

方法：非アレルギー性の蕁麻疹に対する抗ロイコトリエン薬治療について、2018年5月までに報告されている論文を検索式 pseudo allergy and urticaria and leukotriene antagonists で PubMed と Cochrane library, 非アレルギー性蕁麻疹 AND 抗ロイコトリエン薬で医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed, Cochrane library, 医学中央雑誌、いずれも論文は抽出されなかった。

考察：非アレルギー性の蕁麻疹（造影剤、その他）に対する抗ロイコトリエン薬の有用性を示すエビデンスはない。

(2) H2拮抗薬

方法：非アレルギー性の蕁麻疹に対する H2拮抗薬治療について、2018年5月までに報告されている論文を検索式 pseudo allergy and urticaria and H2 antagonist で PubMed と Cochrane library, 非アレルギー性蕁麻疹 AND H2拮抗薬で医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed では1論文が抽出されたが目的に合致する文献ではなかった。Cochrane library, 医学中央雑誌では論文は抽出されなかった。

考察：非アレルギー性の蕁麻疹（造影剤、その他）に対する H2拮抗薬の有用性を示すエビデンスはない。

(3) 漢方薬

方法：非アレルギー性の蕁麻疹に対する漢方薬治療について、2018年5月までに報告されている論文を検索式 pseudo allergy and urticaria and herbal medicine および pseudo allergy and urticaria AND traditional Chinese medicine を用いて PubMed と Cochrane library, 非アレルギー性蕁麻疹 AND 漢方薬で医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed, Cochrane library, 医学中央雑誌のいずれからも論文は抽出されなかった。

考察：非アレルギー性の蕁麻疹（造影剤、その他）に対する漢方薬の有用性を示すエビデンスはない。

E-4. 非アレルギー性の蕁麻疹 (NSAIDs 以外の特定物質による蕁麻疹 (造影剤, その他の薬剤など)) とトラネキサム酸

方法: 非アレルギー性蕁麻疹に対するトラネキサム酸による治療に関して, 2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果: Cochrane library から検索式“(non-allergic urticaria OR pseudo allergy) AND tranexamic acid”を用いて検索した結果, 文献は抽出されなかった。また, PubMed から, 同じ検索式で検索した結果, 文献は抽出されなかった。邦文の文献については, 医学中央雑誌から同一期間において, 検索式「非アレルギー性蕁麻疹 and Tranexamic Acid (TH)/トランサミン(AL)」で検索した結果, 文献は抽出されなかった。

考察: 非アレルギー性蕁麻疹に対してトラネキサム酸が有用であるとするエビデンスはない。

E-5. 非アレルギー性の蕁麻疹 (NSAIDs 以外の特定物質による蕁麻疹 (造影剤, その他の薬剤など)) と DDS, ノイロトロピン®, グリチルリチン酸

(1) ジアフェニルスルフォン (DDS)

方法: 非アレルギー性蕁麻疹に対する diaminodiphenyl sulfone (DDS) による治療に関して, 2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果: Cochrane library から検索式“(pseudo allergic urticaria OR pseudoallergy OR non-allergic urticaria) AND diaminodiphenyl sulfone”を用いて検索した結果, 文献は抽出されなかった。また, PubMed から, 同じ検索式で検索した結果, 文献は抽出されなかった。

邦文の文献については, 医学中央雑誌から同一期間において, 検索式「非アレルギー性蕁麻疹 and dapsone/TH or レクチゾール/AL」で検索した結果, 文献は抽出されなかった。

考察: 非アレルギー性蕁麻疹に対して diaminodiphenyl sulfone が有用であるとするエビデンスはない。

(2) ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液 (ノイロトロピン®)

方法: 非アレルギー性蕁麻疹に対するノイロトロピン®による治療に関する文献の検索, 集積を行った。

2018年4月までに報告されている論文について, Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果: Cochrane library から検索式“(pseudoallergic urticaria OR pseudoallergy OR non-allergic urticaria) AND Neurotrophin”を用いて検索した結果, 文献は抽出されなかった。また, PubMed から, 同じ検索式で検索した結果, 文献は抽出されなかった。

邦文の文献については, 医学中央雑誌から同一期間において, 検索式「非アレルギー性蕁麻疹 and (Neurotrophin/TH or ノイロトロピン/AL)」で検索した結果, 文献は抽出されなかった。

考察: 非アレルギー性蕁麻疹に対してノイロトロピン®が有用であるとするエビデンスはない。

(3) グリチルリチン酸

方法: 非アレルギー性蕁麻疹に対するグリチルリチンによる治療に関して, 2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果: Cochrane library から検索式“(non-allergic urticaria OR pseudo allergy OR pseudo allergic urticaria) AND Glycyrrhizic acid”を用いて検索した結果, 6文献が抽出されたが, 目的に合う文献は見つからなかった。また, PubMed から, 同じ検索式で検索した結果, 文献は抽出されなかった。

邦文の文献については, 医学中央雑誌から同一期間において, 検索式「非アレルギー性蕁麻疹 and (Glycyrrhizic acid/TH or グリチルリチン/AL)」で検索した結果, 文献は抽出されなかった。

考察: 非アレルギー性蕁麻疹に対してグリチルリチンが有用であるとするエビデンスはない。

E-6. 非アレルギー性の蕁麻疹 (NSAIDs 以外の特定物質による蕁麻疹 (造影剤, その他の薬剤など)) とステロイド (連用)

方法: 2010年から2018年5月までの出版年の論文について, 検索式“steroid* AND (non-allergic OR contrast OR medicine* OR agent*) AND urticaria”を用いて PubMed, Cochrane library, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果: PubMed から 303文献が抽出され, この結果を“English, Clinical trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial (RCT), Systematic Review, Humans”で絞込みをしたところ

30 文献が得られたが、目的に合うものはなかった。Cochrane library から同じ検索式を用いて検索したが追加すべき文献は抽出されなかった。邦文の文献については医学中央雑誌を同じ検索式を用いて 2010 年以降の文献を検索したが、目的に合う論文は抽出されなかった。なお、Martin らは、ヨード造影剤によるアナフィラキシー予防のための抗ヒスタミン薬、ステロイド、抗ヒスタミン薬（抗ヒスタミン薬）+H2 拮抗薬の前投薬の効果についてシステマティックレビューを行い、その意義について否定的見解を報告している¹⁹⁴⁾。

考察：非アレルギー性の蕁麻疹（NSAIDs 以外の特定物質による蕁麻疹（造影剤、その他の薬剤など））に対するステロイド連用の有用性を示すエビデンスはない。

文献

- 194) Tramer MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C: Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review, *BMJ*, 2006; 333: 675.

E-7. 非アレルギー性の蕁麻疹（NSAIDs 以外の特定物質による蕁麻疹（造影剤、その他の薬剤など））とシクロスポリン

方法：非アレルギー性蕁麻疹のシクロスポリン治療について、2018 年 4 月現在までに報告されている論文を検索式“pseudoallergic urticaria AND cyclosporine”で PubMed と Cochrane library から検索した。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“非アレルギー性蕁麻疹 AND シクロスポリン”で検索した。

結果：PubMed では 1 論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからず、Cochrane library では論文は抽出されなかった。そこで、“pseudoallergic urticaria”で PubMed から検索を行ったところ、75 論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。医学中央雑誌では論文は抽出されなかった。

考察：非アレルギー性の蕁麻疹に対するシクロスポリン治療の有用性に関するエビデンスはない。

E-8. 非アレルギー性の蕁麻疹（NSAIDs 以外の特定物質による蕁麻疹（造影剤、その他の薬剤など））とオマリズマブ

方法：オマリズマブと非アレルギー性の蕁麻疹について、2018 年 4 月までに報告されている論文を、検索式“omalizumab AND pseudoallergic urticaria”で

PubMed と Cochrane library から検索した。また、検索式“omalizumab AND non-allergic urticaria”で PubMed と Cochrane library から検索した。

結果：PubMed で、検索式“omalizumab AND pseudoallergic urticaria”で 1 件の論文が抽出されたが、目的に合致する論文は見つからなかった。検索式“omalizumab AND non-allergic urticaria”では 3 件の論文が抽出されたが、目的に合致する論文は見つからなかった。Cochrane library で検索式“omalizumab AND pseudoallergic urticaria”と“omalizumab AND non-allergic urticaria”で検索を行ったが、いずれの場合も論文は見つからなかった。

考察：非アレルギー性の蕁麻疹に対するオマリズマブによる治療についてのエビデンスはない。

E-9. 非アレルギー性の蕁麻疹（NSAIDs 以外の特定物質による蕁麻疹（造影剤、その他の薬剤など））と試行的治療

方法：非アレルギー性の蕁麻疹における試行的治療について、2018 年 3 月現在までに報告されている論文を Cochrane Library と PubMed から検索式 pseudoallergic urticaria AND (immunoglobulins, intravenous OR plasmapheresis OR warfarin OR methotrexate OR cyclophosphamide OR tacrolimus OR mycophenolate) で検索した。医学中央雑誌では、非アレルギー性/AL and (蕁麻疹/TH or 蕁麻疹/AL) and (intravenous/AL and (Immunoglobulins/TH or immunoglobulins/AL) or (血漿交換/TH or 血漿交換/AL) or (Warfarin/TH or ワルファリン/AL) or (Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL) or (Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL) or (Tacrolimus/TH or タクロリムス/AL) or (“Mycophenolate Mofetil”/TH or ミコフェノール酸モフェチル/AL)) で検索した。

結果：Cochrane Library では該当する文献は抽出されなかった。PubMed では 2 件抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。医学中央雑誌では 2 件が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

考察：非アレルギー性の蕁麻疹に対する試行的治療の有用性は証明されていない。

E-10. 非アレルギー性の蕁麻疹 (NSAIDs 以外の特定物質による蕁麻疹 (造影剤, その他の薬剤など)) と寛容誘導

方法: 非アレルギー性の蕁麻疹に対する耐性誘導治療について, 2018年4月現在までに報告されている論文を検索式 pseudoallergic urticaria AND (tolerance or immunotherapy), contrast media AND urticaria AND (tolerance or immunotherapy) のそれぞれで Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索した。

結果: Cochrane library から検索式 “pseudoallergic urticaria AND tolerance” を用いて2論文が抽出されたが目的に合致する文献は見つからなかった。PubMed から, 検索式 “pseudoallergic urticaria AND (tolerance or immunotherapy)” を用いて10論文が抽出された。RCT や症例集積研究はなく, 症例報告レベルの文献が2件であった。文献195) ではデフェロキサミンによる蕁麻疹症状に対して, 21日間のデフェロキサミンの投与継続で寛容が誘導されたことが示されている。文献196) ではヘパリンに対する偽アレルギー反応に対して急速減感作を行い, 投与が可能になったことが示されている。医学中央雑誌からは検索式 “pseudoallergic urticaria AND (tolerance or immunotherapy)” を用いて論文は抽出されなかった。Cochrane library から検索式 “contrast media AND urticaria AND (tolerance or immunotherapy)” を用いて34論文が抽出されたが目的に合致する文献は見つからなかった。PubMed から, 検索式 “contrast media AND urticaria AND (tolerance or immunotherapy)” を用いて17論文が抽出された。RCT や症例集積研究はなく, 症例報告レベルの文献が1件であった。文献197) では, イオン性造影剤でアナフィラキシーを呈した既往のある患者に2回目のイオン性造影剤を投与する際に少量からの増量する形式で寛容を誘導できたことが示されている。医学中央雑誌からは検索式 “contrast media AND urticaria AND (tolerance or immunotherapy)” を用いて論文は抽出されなかった。

考察: 非アレルギー性の蕁麻疹, NSAIDs 以外の特定物質 (造影剤を含む) による蕁麻疹に対する寛容誘導に関して3例の症例報告がある。しかし, 報告例数が少なく投与方法や反応する物質も異なり, 一般的には寛容誘導に関するエビデンスは乏しい。

文献

- 195) Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, et al: Successful desensitization of a child with desferrioxamine hypersensitivity, *J Investig Allergol Clin Immunol*, 1995; 5: 294-295.
- 196) Patriarca G, Rossi M, Schiavino D, et al: Rush desensitization in heparin hypersensitivity: a case report, *Allergy*, 1994; 49: 292-294.
- 197) Agardh CD, Arner B, Ekholm S, Boijesen E: Desensitization as a means of preventing untoward reactions to ionic contrast media, *Acta Radiol Diagn (Stockh)*, 1983; 24: 235-239.

F-1. アスピリン蕁麻疹と抗ヒスタミン薬連用

方法: アスピリン蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の連用について, 2018年4月現在までに報告されている論文を検索式 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and urticaria and antihistamines で Cochrane library と PubMed から, 検索式 “アスピリン蕁麻疹 AND 抗ヒスタミン薬” を用いて医学中央雑誌から検索を行った。

結果: Cochrane library から1論文が抽出された¹⁹⁸⁾。PubMed から, 検索式 “Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and urticaria and antihistamines” にさらに “clinical trials” を掛けて26論文が抽出され, 目的に合致する文献が1つ見つかった¹⁹⁸⁾。

医学中央雑誌からは2文献が抽出されたが目的に合致する文献は見つからなかった。

考察: NSAID チャレンジテスト陽性患者6名に対し, 抗ヒスタミン薬単独内服により2名の, 抗ヒスタミン薬と抗ロイコトリエン薬併用で3名のアスピリン蕁麻疹の発症が抑えられたと報告した。アスピリン蕁麻疹に対し, 抗ヒスタミン薬は試みてもよい治療と考えられる。

文献

- 198) Nosbaum A, Braire-Bourrel M, Dubost R, et al: Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013; 110: 263-266.

F-2. アスピリン蕁麻疹と抗ヒスタミン薬頓用

方法: アスピリン蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の頓用について, 2018年3月現在までに報告されている論文を検索式 “Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and urticaria and antihistamines” で Cochrane library

と PubMed から検索した。

結果：Cochrane library から 1 論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。PubMed から 26 論文が抽出され、systemic review にて絞り込みをかけたところ 2 論文抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。

考察：アスピリン蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬頓用治療の有用性を示す強いエビデンスはない。

F-3. アスピリン蕁麻疹と抗ロイコトリエン薬、H2 拮抗薬、漢方薬

(1) 抗ロイコトリエン薬

方法：アスピリン蕁麻疹に対する抗ロイコトリエン薬について、2018 年 5 月までに報告されている論文を検索式 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and urticaria and leukotriene antagonists で PubMed と Cochrane library、アスピリン蕁麻疹 AND 抗ロイコトリエン薬で医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed では 3 論文が抽出され、そのうち目的に合致する文献は 1 件であった。NSAID チャレンジテスト陽性患者に抗ヒスタミン薬単独あるいは抗ヒスタミン薬とロイコトリエン薬併用で蕁麻疹が改善した¹⁹⁹⁾。Cochrane library でも同じ 1 論文が抽出された¹⁹⁹⁾。医学中央雑誌では、アスピリン蕁麻疹の 3 例にプラナルカスト水和物を投与した報告があり、1 例は同剤とホモクロルシクリジン塩酸塩の併用が有効であったが、他 2 例は同剤により症状が増悪していた。

考察：アスピリン蕁麻疹に対する抗ロイコトリエン薬による治療によって得られる利益の大きさは不確実である。

文献

199) Nosbaum A, Braire-Bourrel M, Dubost R, et al: Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013; 110: 263-266.

200) 原田 晋, 堀川達也, 市橋正光: アスピリン蕁麻疹の 3 例—オノン有効例と増悪例—, *日皮アレルギー*, 200; 8: 80-85.

(2) H2 拮抗薬

方法：アスピリン蕁麻疹に対する H2 拮抗薬治療について、2018 年 5 月までに報告されている論文を検索式 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs AND urticaria and H2 antagonist で Cochrane library と PubMed、アスピリン蕁麻疹 AND H2 拮抗薬で医学中

央雑誌から検索した。

結果：PubMed では 11 論文が抽出されたが目的に合致する文献ではなかった。Cochrane library および医学中央雑誌では論文は抽出されなかった。

考察：アスピリン蕁麻疹に対する H2 拮抗薬の有用性を示すエビデンスはない。

(3) 漢方薬

方法：アスピリン蕁麻疹に対する漢方薬治療について、2018 年 5 月までに報告されている論文を検索式 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs AND urticarial AND herbal medicine および Nonsteroidal anti-inflammatory drugs AND urticarial AND traditional Chinese medicine を用いて Cochrane library と PubMed、アスピリン蕁麻疹 AND 漢方薬で医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed, Cochrane library, 医学中央雑誌のいずれでも論文は抽出されなかった。

考察：アスピリン蕁麻疹に対する漢方薬の有用性に関するエビデンスはない。

F-4. アスピリン蕁麻疹とトラネキサム酸

方法：アスピリン蕁麻疹に対するトラネキサム酸による治療に関して、2018 年 4 月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式 “(aspirin urticaria OR nonsteroidal anti-inflammatory drugs urticaria) AND tranexamic acid” を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で抽出された 14 文献を、English, Clinical trial, Meta-Analysis, Review, Randomized Controlled Trial (RCT), Humans で絞り込みをした結果、6 文献が抽出されたが、いずれも遺伝性血管性浮腫に関する論文であり、目的に合う文献は見つからなかった。

邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「アスピリン蕁麻疹 and Tranexamic Acid (TH)/トランサミン (AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：アスピリン蕁麻疹に対してトラネキサム酸が有用であるとする強いエビデンスはない。

F-5. アスピリン蕁麻疹とDDS, ノイロトロピン®, グリチルリチン酸

(1) ジアフェニルスルフォン (DDS)

方法：アスピリン蕁麻疹に対する diaminodiphenyl sulfone (DDS) による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式 “aspirin urticaria AND diaminodiphenyl sulfone” を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。また、Cochrane library から検索式 “nonsteroidal anti-inflammatory drugs urticaria AND diaminodiphenyl sulfone” を用いて検索を行ったが、文献は抽出されなかった。PubMed から同一の検索式で検索した結果、1文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「アスピリン蕁麻疹 and dapsone/TH or レクチゾール/AL」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：アスピリン蕁麻疹に対して diaminodiphenyl sulfone が有用であるとするエビデンスはない。

(2) ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液(ノイロトロピン®)

方法：アスピリン蕁麻疹に対するノイロトロピン®による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式 “(aspirin urticaria OR nonsteroidal anti-inflammatory drugs urticaria) AND Neurotropin” を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。

邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「アスピリン蕁麻疹 and (Neurotropin/TH or ノイロトロピン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：アスピリン蕁麻疹に対してノイロトロピン®に関するエビデンスはない。

(3) グリチルリチン酸

方法：アスピリン蕁麻疹に対するグリチルリチンによる治療に関して、2018年4月までに報告されている

論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式 “(aspirin urticaria OR nonsteroidal anti-inflammatory drugs urticaria) AND Glycyrrhizic acid” を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。

邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「アスピリン蕁麻疹 and (Glycyrrhizic acid/TH or グリチルリチン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：アスピリン蕁麻疹に対してグリチルリチンに関するエビデンスはない。

F-6. アスピリン蕁麻疹とステロイド (連用)

方法：2010年から2018年5月までの出版年の論文について、検索式 “steroid* AND (aspirin OR NSAID*) AND urticaria” を用いて PubMed と Cochrane library から検索を行った。

結果：PubMed から14文献が抽出され、この結果を “English, Clinical trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial (RCT), Systematic Review, Humans” で絞込みをして同じ14文献が残ったが、いずれも目的に合うものではなかった。Cochrane library から同じ検索式を用いて検索したが追加すべき文献は抽出されなかった。邦文の文献については医学中央雑誌を同じ検索式を用いて2010年以降の文献を検索したが、目的に合う論文は抽出されなかった。

考察：アスピリン蕁麻疹に対するステロイド連用の有用性を示す強いエビデンスはない。

F-7. アスピリン蕁麻疹とシクロスポリン

方法：アスピリン蕁麻疹のシクロスポリン治療について、2018年4月現在までに報告されている論文について検索式 “nonsteroidal anti-inflammatory drugs urticaria AND cyclosporine” で PubMed と Cochrane library から検索を行った。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から “アスピリン蕁麻疹 AND シクロスポリン” で検索を行った。

結果：PubMed で6論文が、Cochrane library で6論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。医学中央雑誌では論文は抽出されなかった。

考察：アスピリン蕁麻疹に対するシクロスポリン治

療に関するエビデンスはない。

F-8. アスピリン蕁麻疹とオマリズマブ

方法：オマリズマブとアスピリン蕁麻疹について、2018年4月までに報告されている論文を、検索式“omalizumab AND nonsteroidal anti-inflammatory drugs urticaria”と“omalizumab AND aspirin urticaria”でPubMedとCochrane libraryから検索した。

結果：PubMedで、検索式“omalizumab AND nonsteroidal anti-inflammatory drugs urticaria”で11件の論文が抽出され、そのうち1件が目的に合致した²⁰¹⁾、喘息に合併したアスピリン蕁麻疹の1例がオマリズマブ投与によって改善したと報告されていた。検索式“omalizumab AND aspirin urticaria”では3件の論文が抽出され、そのうち目的に合致するものは前述の症例報告のみであった²⁰¹⁾。Cochrane libraryでは、検索式“omalizumab AND nonsteroidal anti-inflammatory drugs urticaria”と“omalizumab AND aspirin urticaria”で、論文は見つからなかった。

考察：アスピリン蕁麻疹に対するオマリズマブによる治療については、喘息に合併した1例の症例報告がある。

文献

- 201) Guillén D, Bobolea I, Calderon O, et al: Aspirin desensitization achieved after omalizumab treatment in a patient with aspirin-exacerbated urticaria and respiratory disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2015; 25: 133-135.

F-9. アスピリン蕁麻疹と試行的治療

方法：アスピリン蕁麻疹における試行的治療について、2018年3月現在までに報告されている論文をCochrane LibraryとPubMedから検索式Nonsteroidal anti-inflammatory drugs urticaria AND (immunoglobulins, intravenous OR plasmapheresis OR warfarin OR methotrexate OR cyclophosphamide OR tacrolimus OR mycophenolate) で検索した。医学中央雑誌では、アスピリン蕁麻疹/AL and (intravenous/AL and (Immunoglobulins/TH or immunoglobulins/AL) or (血漿交換/TH or 血漿交換/AL) or (Warfarin/TH or ワルファリン/AL) or (Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL) or (Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL) or (Tacrolimus/TH or タクロリムス/AL) or (“Mycophenolate Mofetil”/TH or ミ

コフェノール酸モフェチル/AL)) で検索した。

結果：Cochrane Library および医学中央雑誌では該当する文献は抽出されなかった。PubMedでは21件が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

考察：アスピリン蕁麻疹に対する試行的治療の有効性は証明されていない。

F-10. アスピリン蕁麻疹と寛容誘導

方法：アスピリン蕁麻疹に対する耐性誘導治療について、2018年4月現在までに報告されている論文を検索式 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs urticaria AND desensitization or (tolerance or immunotherapy) でCochrane library, PubMedから検索した。

結果：Cochrane libraryから4論文が抽出され、そのうち検索内容に合致する文献として、症例集積研究が1件であった。文献202)では、虚血性心疾患のあるアスピリン不耐症の患者147名に対して、アスピリンを用いた減感作 (desensitization) が行われ、2名(1.4%)以外はアスピリン100 mgまでの減感作に成功している。PubMedから、検索式“Nonsteroidal anti-inflammatory drugs urticaria AND (tolerance or immunotherapy)”を用いて135論文が抽出された。Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial OR Systematic reviewでフィルターをかけたところ11件までに絞られた。その中より目的に合う7件を抽出した。

考察：脳・心血管疾患や抗リン脂質抗体症候群を有するアスピリン蕁麻疹患者を主たる対象として寛容誘導が有効であったとする多数のエビデンスがある。しかし、本治療は重篤な副作用を生じる可能性があり、習熟した医師の指導の下で慎重に実施される必要がある。また、近年では脳・心血管疾患に対してはアスピリンの代替となる他の抗血小板薬が存在するため、アスピリンは追加の有益性がリスクを上回るときに考慮されるべき治療法である。

文献

- 202) Cortellini G, Romano A, Santucci A, et al: Clinical approach on challenge and desensitization procedures with aspirin in patients with ischemic heart disease and nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy*, 2017; 72: 498-506.
- 203) Canto MG, Andreu I, Fernandez J, Blanca M: Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009; 9: 293-297.
- 204) Jenneck C, Juergens U, Buecheler M, Novak N: Pathogenesis, diagnosis, and treatment of aspirin intolerance,

- Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007; 99: 13-21.
- 205) Knowles SR, Drucker AM, Weber EA, Shear NH: Management options for patients with aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug sensitivity, *Ann Pharmacother*, 2007; 41: 1191-1200.
- 206) Muratore L, Ventura M, Calogiuri G, et al: Tolerance to etoricoxib in 37 patients with urticaria and angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007; 98: 168-171.
- 207) Page NA, Schroeder WS: Rapid desensitization protocols for patients with cardiovascular disease and aspirin hypersensitivity in an era of dual antiplatelet therapy, *Ann Pharmacother*, 2007; 41: 61-67.
- 208) Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A: Safety of etoricoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005; 95: 154-158.
- 209) Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, Simon RA: Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease, *JAMA*, 2004; 292: 3017-3023.

G-1. 物理性蕁麻疹（機械性蕁麻疹，寒冷蕁麻疹，水蕁麻疹）と抗ヒスタミン薬連用

方法：水蕁麻疹について、2018年3月現在までに報告されている論文をCochrane libraryとPubMedから検索式“Aquagenic urticaria AND antihistamine (Limit : English)”を用い、また、医学中央雑誌から検索式“水蕁麻疹 AND 抗ヒスタミン薬”を用いて検索した。

結果：PubMedから20文献が抽出され、水蕁麻疹に対するH1拮抗薬の有効性を認めた複数の症例報告があった^{210)~215)}。Cochrane libraryから目的に合う文献は抽出されなかった。医学中央雑誌からは3文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

考察：水蕁麻疹に対し抗ヒスタミン薬連用の有効性を示す弱いエビデンスがある。

文献

- 210) Seol JE, Kim DH, Park SH, Kang JN, Sung HS, Kim H: Aquagenic urticaria diagnosed by the water provocation test and the results of histopathologic examination, *Ann Dermatol*, 2017; 29: 345-345.
- 211) Yavuz ST, Sahiner UM, Tuncer A, Sackesen C: Aquagenic urticaria in 2 adolescents, *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2010; 20: 624-625.
- 212) Frances AM, Fiorenza G, Frances RJ: Aquagenic urticaria: report of a case, *Allergy Asthma Proc*, 2004; 25: 195-197.
- 213) Medeiros M Jr: Aquagenic urticaria, *J Investig Allergol Clin Immunol*, 1996; 6: 63-64.

- 214) Tkach JR: Aquagenic urticaria, *J Allergy Clin Immunol*, 1981; 68: 479-483.
- 215) Shelley WB, Rawnsley HM: Aquagenic urticaria. Contact sensitivity reaction to water, *JAMA*, 1964; 189: 895-898. (機械性蕁麻疹，寒冷蕁麻疹についてはCQ25, 26, 構造化抄録6-1, 6-2参照)

G-2. 物理性蕁麻疹（機械性蕁麻疹，寒冷蕁麻疹，水蕁麻疹）と抗ヒスタミン薬頓用

方法：2018年3月現在までに報告されている論文について、機械性蕁麻疹では、PubMedから検索式“(dermographism OR dermatographic urticaria) AND antihistamine”を用いて50文献が抽出された。これらの文献を解析した結果、目的に合う文献は見つからなかった。同様にCochrane libraryから検索を行ったが、目的に合う文献は見つからなかった。我が国の文献については、医学中央雑誌から“機械性蕁麻疹 AND 抗ヒスタミン薬”で8文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

寒冷蕁麻疹では、PubMedから検索式“Cold urticaria AND antihistamine (Limit : human, English)”を用いて109文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。同様にCochrane libraryから検索を行ったが、目的に合う文献は見つからなかった。我が国の文献については、医学中央雑誌から“寒冷蕁麻疹 AND 抗ヒスタミン薬”で31文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

水蕁麻疹では、PubMedから検索式“Aquagenic urticaria AND antihistamine”を用いて17文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。同様にCochrane libraryから検索を行ったが、該当する文献は見つからなかった。我が国の文献については、医学中央雑誌から“寒冷蕁麻疹 AND 抗ヒスタミン薬”で34文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

結果：機械性蕁麻疹，寒冷蕁麻疹，及び水蕁麻疹に対し抗ヒスタミン薬の頓用効果を検討した文献は見つからなかった。

考察：機械性蕁麻疹，寒冷蕁麻疹，及び水蕁麻疹に対し抗ヒスタミン薬頓用に関するエビデンスはない。

G-3. 物理性蕁麻疹（機械性蕁麻疹，寒冷蕁麻疹，水蕁麻疹）と抗ロイコトリエン薬，H2拮抗薬，漢方薬

方法：物理性蕁麻疹と抗ロイコトリエン薬，H2拮抗

薬, 漢方薬について2018年4月現在までに報告されている論文について, 検索式 (Dermographic urticaria or Cold urticaria or Aquagenic urticaria) and (leukotriene antagonist or H2 antagonist or Chinese medicine) でCochrane library とPubMed から, 検索式“機械性蕁麻疹 OR 寒冷蕁麻疹 OR 水蕁麻疹” AND “抗ロイコトリエン薬 OR H2拮抗薬 OR 漢方薬”で医学中央雑誌から検索を行った。

結果: 検索式“(Dermographic urticaria or Cold urticaria or Aquagenic urticaria) and leukotriene antagonist”を用いてCochrane library からは論文は見つからずPubMed からは22論文が抽出されたが, 目的に合致する文献は2つであった²¹⁶⁾²¹⁷⁾。検索式(Dermographic urticaria or Cold urticaria or Aquagenic urticaria) and H2 antagonistではCochrane library からは2論文抽出されたが目的に合致する論文は1つで²¹⁸⁾、PubMed からは30論文が抽出されたが目的に合致する文献は1つであった²¹⁹⁾。検索式(Dermographic urticaria or Cold urticaria or Aquagenic urticaria) and Chinese medicineではCochrane library からは見つからず、PubMed からは11論文が抽出されたが目的に合致する文献は見つからなかった。

医学中央雑誌からは検索式“機械性蕁麻疹 OR 寒冷蕁麻疹 OR 水蕁麻疹 AND 抗ロイコトリエン薬”を用いて1文献, 検索式“機械性蕁麻疹 OR 寒冷蕁麻疹 OR 水蕁麻疹 AND H2拮抗薬”で1文献, 検索式“機械性蕁麻疹 OR 寒冷蕁麻疹 OR 水蕁麻疹 AND 漢方薬”では6文献が抽出されたが, いずれの場合も目的に合致する文献は見つからなかった。

考察: 寒冷蕁麻疹においては, 抗ヒスタミン薬に抗ロイコトリエン薬を併用しても抗ヒスタミン薬単独と効果に差はない(6例)という報告²¹⁶⁾と, 抗ヒスタミン薬と抗ロイコトリエン薬を併用することで抗ヒスタミン薬単独より効果を認めた(2例)という相反する報告があった²¹⁷⁾。寒冷蕁麻疹が抗ヒスタミン薬による治療に抵抗性の場合に抗ロイコトリエン薬の投与は試みられても良いが, その適応については慎重に検討する必要がある。また抗ヒスタミン薬にH2拮抗薬を併用することで症状が改善したという1例の症例報告があった²¹⁹⁾。

機械性蕁麻疹においては, 抗ヒスタミン薬にH2拮抗薬を併用することで痒痒スコアに変化は認めなかったが膨疹面積の減少を認めたエビデンスの高い報告があり²¹⁸⁾、投与を試みても良いと思われる。水蕁麻疹に

についてはこれらの治療薬に関するエビデンスはない。

文献

- 216) Nuutinen P, Harvima IT, Ackermann L, et al: Histamine, but not leukotriene C4, is an essential mediator in cold urticaria wheals, *Acta Derm Venereol*, 2007; 87: 9-13.
- 217) Bonadonna P, Lombardi C, Senna G, Canonica GW, Palsalacqua G: Treatment of acquired cold urticaria with cetirizine and zafirlukast in combination, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: 714-716.
- 218) Sharpe GR, Shuster S: In dermatographic urticaria H2 receptor antagonists have a small but therapeutically irrelevant additional effect compared with H1 antagonists alone, *Br J Dermatol*, 1993; 129: 575.
- 219) Duc J, Pécoud A: Successful treatment of idiopathic cold urticaria with the association of H1 and H2 antagonists: a case report, *Ann Allergy*, 1986; 56: 355-357.

G-4. 物理性蕁麻疹(機械性蕁麻疹, 寒冷蕁麻疹, 水蕁麻疹)とトラネキサム酸

(1) 機械性蕁麻疹

方法: 機械性蕁麻疹に対するトラネキサム酸による治療に関して, 2018年4月までに報告されている論文についてCochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果: Cochrane library から検索式“(mechanical urticarial OR factitious urticaria) AND tranexamic acid”を用いて検索した結果, 文献は抽出されなかった。また, PubMed から, 同じ検索式で5文献が抽出されたが, 目的に合う文献は見つからなかった。邦文の文献については, 医学中央雑誌から同一期間において, 検索式「機械性蕁麻疹 and Tranexamic Acid (TH)/トランサミン (AL)」で検索した結果, 文献は抽出されなかった。

考察: 機械性蕁麻疹に対してトラネキサム酸が有用であるとするエビデンスはない。

(2) 寒冷蕁麻疹

方法: 寒冷蕁麻疹に対するトラネキサム酸による治療に関して, 2018年4月までに報告されている論文についてCochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果: Cochrane library から検索式“cold urticaria AND tranexamic acid”を用いて検索した結果, 文献は抽出されなかった。また, PubMed から, 同じ検索式で抽出された1文献を, English, Clinical trial, Meta-Analysis, Review, Randomized Controlled Trial (RCT), Humans で絞込みをした結果, 文献は抽出さ

れなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「寒冷蕁麻疹 and Tranexamic Acid (TH)/トランサミン (AL)」で検索し1文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

考察：寒冷蕁麻疹に対してトラネキサム酸が有用であるとするエビデンスはない。

(3) 水蕁麻疹

方法：水蕁麻疹に対するトラネキサム酸による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“(water urticaria OR aquagenic urticaria) AND tranexamic acid”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「水蕁麻疹 and Tranexamic Acid (TH)/トランサミン (AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：水蕁麻疹に対してトラネキサム酸が有用であるとするエビデンスはない。

G-5. 物理性蕁麻疹（機械性蕁麻疹，寒冷蕁麻疹，水蕁麻疹）と DDS，ノイロトロピン[®]，グリチルリチン酸

(1) ジアフェニルスルフォン (DDS)

機械性蕁麻疹

方法：機械性蕁麻疹に対する diaminodiphenyl sulfone (DDS) による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“(mechanical urticaria OR factitious urticaria OR symptomatic dermographism) AND diaminodiphenyl sulfone”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「機械性蕁麻疹 and dapsone/TH or レクチゾール/AL」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：機械性蕁麻疹に対して diaminodiphenyl sulfone に関するエビデンスはない。

寒冷蕁麻疹

方法：寒冷蕁麻疹に対する diaminodiphenyl sulfone (DDS) による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“cold urticaria AND diaminodiphenyl sulfone”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「寒冷蕁麻疹 and dapsone/TH or レクチゾール/AL」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：寒冷蕁麻疹に対して diaminodiphenyl sulfone に関するエビデンスはない。

水蕁麻疹

方法：水蕁麻疹に対する diaminodiphenyl sulfone による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“diaminodiphenyl sulfone AND (water urticaria OR aquagenic urticaria)”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。

邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「水蕁麻疹 and dapsone/TH or レクチゾール/AL」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：水蕁麻疹に対して diaminodiphenyl sulfone に関するエビデンスはない。

(2) ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液（ノイロトロピン[®]）

機械性蕁麻疹

方法：機械性蕁麻疹に対するノイロトロピン[®]による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“(mechanical urticaria OR factitious urticaria OR symptomatic dermographism) AND neurotrophin”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間に

において、検索式「機械性蕁麻疹 and (Neurotropin/TH or ノイロトロピン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：機械性蕁麻疹に対してノイロトロピン[®]に関するエビデンスはない。

寒冷蕁麻疹

方法：寒冷蕁麻疹に対するノイロトロピン[®]による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について、Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“cold urticaria AND Neurotropin”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「寒冷蕁麻疹 and (Neurotropin/TH or ノイロトロピン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：寒冷蕁麻疹に対してノイロトロピン[®]に関するエビデンスはない。

水蕁麻疹

方法：水蕁麻疹に対するノイロトロピン[®]による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について、Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“(aquagenic urticaria OR water urticaria) AND Neurotropin”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「水蕁麻疹 and (Neurotropin/TH or ノイロトロピン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：水蕁麻疹に対してノイロトロピン[®]に関するエビデンスはない。

(3) グリチルリチン酸

機械性蕁麻疹

方法：機械性蕁麻疹に対するグリチルリチンによる治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“(mechanical urticaria OR factitious urticaria) AND Glycyrrhizic acid”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかつ

た。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「機械性蕁麻疹 and (Glycyrrhizic acid/TH or グリチルリチン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：機械性蕁麻疹に対してグリチルリチンに関するエビデンスはない。

寒冷蕁麻疹

方法：寒冷蕁麻疹に対するグリチルリチンによる治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“cold urticaria AND Glycyrrhizic acid”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「寒冷蕁麻疹 and (Glycyrrhizic acid/TH or グリチルリチン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：寒冷蕁麻疹に対してグリチルリチンに関するエビデンスはない。

水蕁麻疹

方法：水蕁麻疹に対するグリチルリチンによる治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“(water urticaria OR aquagenic urticaria) AND Glycyrrhizic acid”を用いて検索した結果、23文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「水蕁麻疹 and (Glycyrrhizic acid/TH or グリチルリチン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：水蕁麻疹に対してグリチルリチンに関するエビデンスはない。

G-6. 物理性蕁麻疹（機械性蕁麻疹，寒冷蕁麻疹，水蕁麻疹）とステロイド（連用）

方法：2018年3月現在までに報告されている論文について PubMed から検索式“mechanical urticaria AND corticosteroid”を用いて6文献，“mechanical

urticaria AND steroid”を用いて重複のないものが7文献抽出された。“cold urticaria AND corticosteroid”を用いて25文献，“cold urticaria AND steroid”を用いて重複のないものが21文献抽出された。“aquagenic urticaria AND corticosteroid”を用いて1文献が抽出された。“aquagenic urticaria AND steroid”を用いて重複のないものが1文献抽出された。このうち、寒冷蕁麻疹患者の低体温下心臓手術中にステロイドを単回全身投与した症例報告が1件、寒冷蕁麻疹患者6例の検討で、ステロイド投与により紅斑や浮腫は軽減しなかったが、5例において血中ヒスタミン濃度と痒痒の自覚症状が軽減したとする報告が1件あった。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“機械性蕁麻疹 AND ステロイド”を用いて1文献、“寒冷蕁麻疹 AND ステロイド”を用いて9文献が抽出された。“水蕁麻疹 AND ステロイド”では文献は抽出されなかった。これらの文献において、ステロイド全身投与の効果を調べた報告はなかった。

結果：機械性蕁麻疹、水蕁麻疹に対するステロイド全身投与の効果を調査した報告は見つからなかった。寒冷蕁麻疹については、低体温下の心臓手術の際に抗ヒスタミン薬とH2拮抗薬にステロイド単回投与を併用した1例報告²²⁰⁾と、ステロイド投与の結果血中ヒスタミン濃度と痒痒が軽減したとするケースシリーズ報告²²¹⁾があった。

考察：機械性蕁麻疹、水蕁麻疹に対してステロイド全身投与が有用であるとするエビデンスはない。寒冷蕁麻疹については限定的な状況下でのステロイド単回使用の症例報告と少数例での自覚症状軽減の報告がある。

文献

- 220) Booth K, Parissis H: Management of cold-induced urticaria during cardiac surgery, *J Card Surg*, 2011; 26: 158-159.
- 221) Black AK, Keahey TM, Eady RA, et al: Dissociation of histamine release and clinical improvement following treatment of acquired cold urticaria by prednisone, *Br J Clin Pharmacol*, 1981; 12: 327-331.

G-7. 物理性蕁麻疹（機械性蕁麻疹、寒冷蕁麻疹、水蕁麻疹）とシクロスポリン

方法：物理性蕁麻疹（機械性、寒冷、水）のシクロスポリン治療について、2016年9月現在までに報告されている論文を検索式“mechanical urticaria AND cyclosporine”, “cold urticaria AND cyclosporine”,

“(aquagenous urticaria OR aquagenic urticaria OR water urticarial) AND cyclosporine”でPubMedとCochrane libraryから検索した。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“機械性蕁麻疹 AND シクロスポリン”, “寒冷蕁麻疹 AND シクロスポリン”, “水蕁麻疹 AND シクロスポリン”で検索を行った。

結果：“mechanical urticaria AND cyclosporine”では、PubMedでは目的に合致する1論文²²²⁾が抽出されたがRCTはなく、6例のケースシリーズであった。Cochrane libraryでは3論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。“Cold urticaria AND cyclosporine”ではPubMedでは9論文が抽出され、2論文²²³⁾²²⁴⁾が目的に合致したが、RCTはなく、ともに症例報告であった。Cochrane libraryでは5論文が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。“(aquagenous urticaria OR aquagenic urticaria OR water urticarial) AND cyclosporine”では、PubMedでは1論文が抽出されたが、目的に合った文献はなく、Cochrane libraryでは論文は抽出されなかった。医学中央雑誌では、“機械性蕁麻疹 AND シクロスポリン”では2論文、“寒冷蕁麻疹 AND シクロスポリン”では1論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからず、“水蕁麻疹 AND シクロスポリン”では論文が抽出されなかった。

考察：物理性蕁麻疹（機械性、寒冷、水）のシクロスポリン治療に関するエビデンスの高い文献はなかった。抽出された文献はすべて症例報告レベルであり、抗ヒスタミン薬抵抗性皮膚描記性蕁麻疹に対してシクロスポリン内服の効果があった（6例中4例）という報告や、寒冷蕁麻疹にシクロスポリン内服の効果があったという報告（1例報告が2件）であった。現時点では物理性蕁麻疹（機械性、寒冷、水）に対するシクロスポリン治療の明らかな有用性は証明されておらず、適応については慎重に検討する必要がある。

文献

- 222) Toda S, Takahagi S, Mihara S, Hide M: Six cases of antihistamine-resistant dermographic urticaria treated with oral ciclosporin, *Allergol Int*, 2011; 60: 547-550.
- 223) Marsland AM, Beck MH: Cold urticaria responding to systemic ciclosporin, *Br J Dermatol*, 2003; 149: 214-215.
- 224) Ota M, Kawasaki H, Horimoto M: Ice cream urticaria, *Am J Med*, 2010; 123: e1-2.

G-8. 物理性蕁麻疹（機械性蕁麻疹，寒冷蕁麻疹，水蕁麻疹）とオマリズマブ

機械性蕁麻疹

方法：オマリズマブと機械性蕁麻疹について，2018年4月までに報告されている論文を，検索式“omalizumab AND dermographism”および“omalizumab AND urticaria factitia”でPubMedから検索した。

結果：PuBMedで，検索式“omalizumab AND dermographism”で5件の論文が抽出された。また“omalizumab AND urticaria factitia”で2件の論文が抽出された。そのうち1件がシステマティックレビューであり，この1件²²⁵⁾を解析した。7論文の中の72症例（54例はオマリズマブ投与，18例はプラセボ投与）が解析されていた。最も強いエビデンスは，55症例の無作為化プラセボ対照試験であり，オマリズマブ投与群ではプラセボ投与群に比べて，限界摩擦閾値が有意に改善した²²⁶⁾。

考察：機械性蕁麻疹に対するオマリズマブの効果については，無作為化プラセボ対照試験による強いエビデンスがある。

文献

- 225) Maurer M, Metz M, Brehler R, et al: Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence, *J Allergy Clin Immunol*, 2018; 141: 638-649.
- 226) Maurer M, Schutz A, Weller K, et al: Omalizumab is effective in symptomatic dermographism-results of a randomized placebo-controlled trial, *J Allergy Clin Immunol*, 2017; 140: 870-873 e5.

寒冷蕁麻疹

方法：オマリズマブと寒冷蕁麻疹について，2018年4月までに報告されている論文を，検索式“omalizumab And cold urticaria”でPubMedから検索した。

結果：PuBMedで，検索式“omalizumab AND cold urticaria”で18件の論文が抽出された。そのうち1件がシステマティックレビュー²²⁵⁾であり，この1件を解析した。11論文の中の63症例（51例はオマリズマブ投与，12例はプラセボ投与）が解析されていた²²⁷⁾。より最近の論文では，31症例の無作為化プラセボ対照試験が行われており，オマリズマブ投与群はプラセボ投与群に比べて，有意に寒冷蕁麻疹を改善することが示された。

考察：寒冷蕁麻疹に対するオマリズマブの効果については，無作為化プラセボ対照試験による強いエビデ

ンスがある。

文献

- 225) Maurer M, Metz M, Brehler R, et al: Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence, *J Allergy Clin Immunol*, 2018; 141: 638-649.
- 227) Metz M, Schutz A, Weller K, et al: Omalizumab is effective in cold urticaria-results of a randomized placebo-controlled trial, *J Allergy Clin Immunol*, 2017; 140: 864-867 e5.

水蕁麻疹

方法：オマリズマブと水蕁麻疹について，2018年4月までに報告されている論文を，検索式“omalizumab AND aquagenic urticaria”でPubMedから検索した。

結果：PuBMedで，検索式“omalizumab AND aquagenic urticaria”で3件の論文が抽出され，そのうち1件がシステマティックレビュー²²⁵⁾であり，この1件を解析した。その中で1例の水蕁麻疹が確認²²⁸⁾され，オマリズマブの投与によって改善が認められた。

考察：水蕁麻疹に対するオマリズマブの効果については，症例報告レベルの弱いエビデンスがある。

文献

- 225) Maurer M, Metz M, Brehler R, et al: Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence, *J Allergy Clin Immunol*, 2018; 141: 638-649.
- 228) Rorie A, Gierer S: A case of aquagenic urticaria successfully treated with omalizumab, *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016; 4: 547-548.

G-9. 物理性蕁麻疹（機械性蕁麻疹，寒冷蕁麻疹，水蕁麻疹）と試行的治療

方法：物理性蕁麻疹（機械性蕁麻疹，寒冷蕁麻疹，水蕁麻疹）における試行的治療について，2018年3月現在までに報告されている論文をCochrane LibraryとPubMedから検索式（mechanical or cold or aquagenic) AND urticaria AND (immunoglobulins, intravenous OR plasmapheresis OR warfarin OR methotrexate OR cyclophosphamide OR tacrolimus OR mycophenolate) で検索した。医学中央雑誌では，（機械性/AL or (低温/TH or 寒冷/AL) or (水/TH or 水/AL)) and (蕁麻疹/TH or 蕁麻疹/AL) and (intravenous/AL and (Immunoglobulins/TH or immunoglobulins/AL) or (血漿交換/TH or 血漿交換/AL) or (Warfarin/TH or ワルファリン/AL) or (Methotrexate/TH or メ ト ト レ キ サ ー ト/AL) or

(Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL) or (Tacrolimus/TH or タクロリムス/AL) or (“Mycophenolate Mofetil”/TH or ミコフェノール酸モフェチル/AL)) で検索した。

結果：Cochrane Library では該当する文献は2件抽出されたが、目的に合う文献はなかった。PubMed では10件が抽出され、1件の症例報告があったが、ロシア語による寒冷蕁麻疹に対する血漿吸着療法の報告²²⁹⁾であった。医学中央雑誌では9件が抽出されたが、目的に合う文献はなかった。

考察：物理性蕁麻疹（機械性蕁麻疹、寒冷蕁麻疹、水蕁麻疹）に対する試行的治療の有効性は証明されていない。

文献

- 229) Molodenkov MN, Lopukhin IuM, Evseev NG, Shurkalin BK, Ageev SL: [Plasmosorption in the treatment of cold urticaria and systemic lupus erythematosus (a preliminary report)], *Vestn Dermatol Venerol*, 1979; 8: 58-60.

G-10. 物理性蕁麻疹（機械性蕁麻疹、寒冷蕁麻疹、水蕁麻疹）と寛容誘導

方法：物理性蕁麻疹（機械性蕁麻疹、水蕁麻疹）に対する耐性誘導治療について、2018年4月現在までに報告されている論文を検索式（dermographism or urticaria factitia）AND（hardening or desensitization or tolerance or immunotherapy）と aquagenic urticaria AND（hardening or desensitization or tolerance or immunotherapy）で Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索した。

結果：Cochrane library から2論文、PubMed から13論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。医学中央雑誌からは論文は抽出されなかった。

考察：物理性蕁麻疹（機械性蕁麻疹、水蕁麻疹）に対する寛容誘導に関するエビデンスはない。

（寒冷蕁麻疹についてはCQ27, 構造化抄録6-3参照）

H-1. 物理性蕁麻疹（日光蕁麻疹、温熱蕁麻疹）と抗ヒスタミン薬連用

方法：温熱蕁麻疹について、2018年3月現在までに報告されている論文をPubMedおよびCochrane libraryから検索式“Heat urticaria AND antihistamine (Limit: human, English)”を用い、また医学中央雑誌から検索式“温熱蕁麻疹 AND 抗ヒスタミン薬”を

用いて検索した。

結果：PubMedから29文献、医学中央雑誌から9文献が抽出され、Cochrane libraryから目的に合う文献は見つからなかった。これらの文献を解析したところ、温熱蕁麻疹に対し抗ヒスタミン薬のみで完全寛解した症例の報告ははななく、部分的に有効性を認めた少数の症例報告があった^{230)~232)}。また、抗ヒスタミン薬とH2拮抗薬の併用で完全に症状が消失した症例報告が2件あった²³³⁾²³⁴⁾。

考察：温熱蕁麻疹に対し抗ヒスタミン薬連用の有効性を示す弱いエビデンスがある。

文献

- 230) Hama N, Shimomura Y, Arinami H, Maruyama R, Abe R: Localized heat urticaria: Positive reaction of preheated autologous serum skin test, *J Dermatol*, 2016; 43: 1099-1100.
- 231) Higgins EM, Friedmann PS: Clinical report and investigation of a patient with localized heat urticaria, *Acta Derm Venereol*, 1991; 71: 434-436.
- 232) Greaves MW, Sneddon IB, Smith AK, Stanworth DR: Heat urticaria, *Br J Dermatol*, 1974; 90: 289-292.
- 233) Irwin RB, Lieberman P, Friedman MM, et al: Mediator release in local heat urticaria: protection with combined H₁ and H₂ antagonists, *J Allergy Clin Immunol*, 1985; 76: 35-39.
- 234) 久野由恵, 渡辺裕子, 渡辺久代, 柳原 誠, 森 俊二, 伊藤 隆: H1-blocker および H2-blocker の併用療法が奏功した局所性温熱蕁麻疹の1例, *臨床皮膚科*, 1993; 47: 1199-1202.

（日光蕁麻疹についてはCQ28, 構造化抄録6-4参照）

H-2. 物理性蕁麻疹（日光蕁麻疹、温熱蕁麻疹）と抗ヒスタミン薬頓用

方法：2018年3月現在までに報告されている論文について、日光蕁麻疹では、PubMedから検索式“solar urticaria AND antihistamine”を用いて49文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。同様にCochrane libraryから検索を行ったが、目的に合う文献は見つからなかった。我が国の文献については、医学中央雑誌から“日光蕁麻疹 AND 抗ヒスタミン薬”で51文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

温熱蕁麻疹では、PubMedから検索式“Heat urticaria AND antihistamine (Limit: human, English)”を用いて29文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。同様にCochrane libraryから検索を行ったが、目的に合う文献は見つからなかった。我が

国の文献については、医学中央雑誌から“温熱蕁麻疹 AND 抗ヒスタミン薬”で9文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

結果：日光蕁麻疹、及び温熱蕁麻疹に対し抗ヒスタミン薬の頓用効果を検討した文献は見つからなかった。

考察：日光蕁麻疹、及び温熱蕁麻疹に対し抗ヒスタミン薬頓用の有効性を示すエビデンスはない。

H-3. 物理性蕁麻疹（日光蕁麻疹，温熱蕁麻疹）と抗ロイコトリエン薬，H2拮抗薬，漢方薬

方法：物理性蕁麻疹と抗ロイコトリエン薬，H2拮抗薬，漢方薬について2018年4月現在までに報告されている論文について、検索式 (solar urticaria or heat urticaria) and (leukotriene antagonist or H2 antagonist or Chinese medicine) でCochrane libraryとPubMedから、検索式“日光蕁麻疹 OR 温熱蕁麻疹” AND “抗ロイコトリエン薬 OR H2拮抗薬 OR 漢方薬”を用いて医学中央雑誌から検索を行った。

結果：検索式“(solar urticaria or heat urticaria) and leukotriene antagonist”を用いてCochrane libraryからは見つからず、PubMedからは8論文が抽出されたが、目的に合致する文献は1つであった²³⁵⁾。

検索式 (solar urticaria or heat urticaria) and H2 antagonist ではCochrane libraryからは1論文が抽出されたが目的に合致する論文は見つからず、PubMedからは12論文が抽出されたが、目的に合致する文献は2つであった²³³⁾²³⁶⁾。検索式 (solar urticaria or heat urticaria) and Chinese medicineではCochrane libraryからは見つからずPubMedからは3論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。

医学中央雑誌から検索式“日光蕁麻疹 OR 温熱蕁麻疹 AND 抗ロイコトリエン薬”を用いたが文献は抽出されなかった。検索式“日光蕁麻疹 OR 温熱蕁麻疹 AND H2拮抗薬”では2文献が抽出されたが目的に合致する文献は見つからなかった。検索式“日光蕁麻疹 OR 温熱蕁麻疹 AND 漢方薬”では文献は抽出されなかった。

考察：日光蕁麻疹患者8例中7例において、抗ヒスタミン薬と抗ロイコトリエン薬を併用することで抗ヒスタミン薬単独より効果を認めたという報告があった²³⁵⁾。しかし、抗ヒスタミン薬単独投与との比較はなく、その適応については慎重に検討する必要がある。またH2拮抗薬単独投与で症状が改善したという報告があったが²³⁶⁾1例の症例報告であり、その適応につい

ては慎重に検討する必要がある。温熱蕁麻疹においては、抗ヒスタミン薬単独では効果がなかった2例に、抗ヒスタミン薬とH2拮抗薬を併用することで完全に症状が消失したという報告があった²³³⁾。しかし症例報告レベルであり、その適応については慎重に検討する必要がある。

文献

- 233) Irwin RB, Lieberman P, Friedman MM, et al: Mediator release in local heat urticaria: protection with combined H₁ and H₂ antagonists. *J Allergy Clin Immunol*, 1985; 76: 35-39.
- 235) Levi A, Enk C: Treatment of solar urticaria using antihistamine and leukotriene receptor antagonist combinations tailored to disease severity. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2015; 31: 302-306.
- 236) Tokura Y, Takigawa M, Yamauchi T, Yamada M: Solar urticaria: a case with good therapeutic response to cimetidine. *Dermatologica*, 1986; 173: 224-228.

H-4. 物理性蕁麻疹（日光蕁麻疹，温熱蕁麻疹）とトラネキサム酸

日光蕁麻疹

方法：日光蕁麻疹に対するトラネキサム酸による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文についてCochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane libraryから検索式“solar urticaria AND tranexamic acid”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMedから、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「日光蕁麻疹 and Tranexamic Acid (TH)/トランサミン (AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：日光蕁麻疹に対してトラネキサム酸が有用であるとするエビデンスはない。

温熱蕁麻疹

方法：温熱蕁麻疹に対するトラネキサム酸による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文についてCochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane libraryから検索式“heat urticaria AND tranexamic acid”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMedから、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の

文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「温熱蕁麻疹 and Tranexamic Acid (TH)/トランサミン (AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：温熱蕁麻疹に対してトラネキサム酸に関するエビデンスはない。

H-5. 物理性蕁麻疹（日光蕁麻疹，温熱蕁麻疹）と DDS，ノイロトロピン[®]，グリチルリチン酸

(1) ジアフェニルスルフォン (DDS)

日光蕁麻疹

方法：日光蕁麻疹に対する diaminodiphenyl sulfone (DDS) による治療に関して、2018 年 4 月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式 “solar urticaria AND diaminodiphenyl sulfone” を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「日光蕁麻疹 and dapsone/TH or レクチゾール/AL」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：日光蕁麻疹に対して diaminodiphenyl sulfone に関するエビデンスはない。

温熱蕁麻疹

方法：温熱蕁麻疹に対する diaminodiphenyl sulfone (DDS) による治療に関して、2018 年 4 月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式 “heat urticaria AND diaminodiphenyl sulfone” を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「温熱蕁麻疹 and dapsone/TH or レクチゾール/AL」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：温熱蕁麻疹に対して diaminodiphenyl sulfone に関するエビデンスはない。

(2) ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液（ノイロトロピン[®]）

日光蕁麻疹

方法：日光蕁麻疹に対するノイロトロピン[®]による治療に関して、2018 年 4 月までに報告されている論文について、Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式 “solar urticaria AND Neurotropin” を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「日光蕁麻疹 and (Neurotropin/TH or ノイロトロピン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：日光蕁麻疹に対してノイロトロピン[®]に関するエビデンスはない。

温熱蕁麻疹

方法：温熱蕁麻疹に対するノイロトロピン[®]による治療に関して、2018 年 4 月までに報告されている論文について、Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式 “heat urticaria AND Neurotropin” を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「温熱蕁麻疹 and (Neurotropin/TH or ノイロトロピン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：温熱蕁麻疹に対してノイロトロピン[®]に関するエビデンスはない。

(3) グリチルリチン酸

日光蕁麻疹

方法：日光蕁麻疹に対するグリチルリチンによる治療に関して、2018 年 4 月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式 “solar urticaria AND Glycyrrhizic acid” を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「日光蕁麻疹 and (Glycyrrhizic acid/TH or グ

リチルリチン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：日光蕁麻疹に対してグリチルリチンに関するエビデンスはない。

温熱蕁麻疹

方法：温熱蕁麻疹に対するグリチルリチンによる治療に関する文献に関して、2018年4月までに報告されている論文についてCochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“heat urticaria AND Glycyrrhizic acid”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「温熱蕁麻疹 and (Glycyrrhizic acid/TH or グリチルリチン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：温熱蕁麻疹に対してグリチルリチンに関するエビデンスはない。

H-6. 物理性蕁麻疹（日光蕁麻疹、温熱蕁麻疹）とステロイド（連用）

方法：2018年3月現在までに報告されている論文についてPubMedから検索式“solar urticaria AND corticosteroid”を用いて3文献，“solar urticaria AND steroid”を用いて重複のないものが3文献抽出された。“heat urticaria AND corticosteroid”を用いて5文献，“heat urticaria AND steroid”を用いて重複のないものが7文献抽出された。このうち、それらの病型に対するステロイド全身投与の効果を調査した報告は見つからなかった。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“日光蕁麻疹 AND ステロイド”を用いて14文献が抽出された。“温熱蕁麻疹 AND ステロイド”では文献が抽出されなかった。このうち、それらの病型に対するステロイド全身投与の効果を調査した報告は見つからなかった。

結果：日光蕁麻疹、温熱蕁麻疹に対するステロイド全身投与の効果を調査した報告は見つからなかった。

考察：日光蕁麻疹、温熱蕁麻疹に対してステロイド全身投与に関するエビデンスはない。

H-7. 物理性蕁麻疹（日光蕁麻疹、温熱蕁麻疹）とシクロスポリン

温熱蕁麻疹

方法：温熱蕁麻疹のシクロスポリン治療について、2018年4月までに報告されている論文を検索式“heat urticaria AND cyclosporine”でPubMedとCochrane libraryから検索した。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“温熱蕁麻疹 AND シクロスポリン”で検索した。

結果：PubMedでは論文は抽出されず、Cochrane libraryでは3論文が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。医学中央雑誌では論文は抽出されなかった。

考察：温熱蕁麻疹に対するシクロスポリンに関するエビデンスはない。

（日光蕁麻疹についてはCQ29、構造化抄録6-5参照）

H-8. 物理性蕁麻疹（日光蕁麻疹、温熱蕁麻疹）とオマリズマブ

日光蕁麻疹

方法：オマリズマブと日光蕁麻疹について、2018年4月までに報告されている論文を、検索式“omalizumab AND solar urticaria”でPubMedから検索した。

結果：PubMedで、検索式“omalizumab AND solar urticaria”で27件の論文が抽出された。そのうち1件がシステマティックレビュー²²⁵⁾であり、この1件を解析した。18論文の36症例が解析されており、大多数はオマリズマブで症状のコントロールに成功し、4例は部分寛解、3例は治療に反応しなかった。最も強いエビデンスは、10症例の多施設共同前方視的2相試験で、計3回の投与終了4週後（オマリズマブ投与開始12週後）に、光線によるMinimal urticarial doseの有義な増加がみられたのは2名（20%）の患者のみで、投与終了12週間後にほとんどの症例で投与開始前のdose以下に戻っていた²³⁷⁾。その他の評価項目として、12週後にDLQIが6未満になった患者が40%、ビジュアルアナログスケールで重症度がベースラインより50%改善した患者が40%であった。

考察：日光蕁麻疹に対するオマリズマブによる効果については、結果が相反する報告がある。症例数と論文数含めて総合的に判断すると、有効性を支持する弱いエビデンスがあると考えられる。

文献

- 225) Maurer M, Metz M, Brehler R, et al: Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence, *J Allergy Clin Immunol*, 2018; 141: 638-649.
- 237) Aubin F, Avenel-Audran M, Jeanmougin M, et al: Omalizumab in patients with severe and refractory solar urticaria: A phase II multicentric study, *J Am Acad Dermatol*, 2016; 74: 574-575.

温熱蕁麻疹

方法：オマリズマブと温熱蕁麻疹について、2018年4月までに報告されている論文を、検索式“omalizumab AND heat urticaria”でPubMedから検索した。

結果：PubMedで、検索式“omalizumab AND heat urticaria”で6件の論文が抽出された。そのうち1件がシステマティックレビュー²²⁵⁾であり、この1件を解析した。4論文の5症例が解析されており、全てが症例報告レベルであった。3例が改善しており、2例は十分な効果が得られていなかった。

考察：日光蕁麻疹に対するオマリズマブの有効性については、症例報告による弱いエビデンスがある。

文献

- 225) Maurer M, Metz M, Brehler R, et al: Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence, *J Allergy Clin Immunol*, 2018; 141: 638-649.

H-9. 物理性蕁麻疹（日光蕁麻疹、温熱蕁麻疹）と試行的治療

方法：物理性蕁麻疹（日光蕁麻疹、温熱蕁麻疹）における試行的治療について、2018年3月現在までに報告されている論文をCochrane LibraryとPubMedから検索式(solar or heat) AND urticaria AND (immunoglobulins, intravenous OR plasmapheresis OR warfarin OR methotrexate OR cyclophosphamide OR tacrolimus OR mycophenolate)で検索した。医学中央雑誌では、((日光/TH or 日光/AL) or (高温/TH or 温熱/AL)) and (蕁麻疹/TH or 蕁麻疹/AL) and (intravenous/AL and (Immunoglobulins/TH or immunoglobulins/AL) or (血漿交換/TH or 血漿交換/AL) or (Warfarin/TH or ワルファリン/AL) or (Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL) or (Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL) or (Tacrolimus/TH or タクロリムス/AL) or (“Mycophenolate Mofetil”/TH or ミコフェノール酸モフェチル/

AL))で検索を行った。

結果：Cochrane Libraryでは1件が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。PubMedでは23件が抽出された。そのうち、日光蕁麻疹に対する免疫グロブリン静注療法が8件^{238)~240)242)~246)}および日光蕁麻疹に対する血漿交換療法が7件^{241)247)~252)}であったが、いずれもRCTはなく、症例報告、症例集積研究のみであった。医学中央雑誌では2件が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

考察：日光蕁麻疹に対する免疫グロブリン静注療法および血漿交換療法が奏効する可能性はあるが、いずれも弱いエビデンスしかなく、費用や侵襲性を考えると、現時点ではQOL障害の大きい難治例に対する試行的治療に位置づけられる。

文献

- 238) Aubin F, Porcher R, Jeanmougin M, et al: Société Française de Photodermatologie. Severe and refractory solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins: a phase II multicenter study, *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 948-953.
- 239) Adamski H, Bedane C, Bonneville A, et al: Solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins, *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 336-340.
- 240) Llamas-Velasco M, Argila DD, Eguren C, García-Martin P, Ibañez S, García-Diez A: Solar urticaria unresponsive to intravenous immunoglobulins, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2011; 27: 53-54.
- 241) Insawang M, Wongpraparut C: Recalcitrant solar urticaria induced by UVA and visible light: a case report, *J Med Assoc Thai*, 2010; 93: 1238-1241.
- 242) Hughes R, Cusack C, Murphy GM, Kirby B: Solar urticaria successfully treated with intravenous immunoglobulin, *Clin Exp Dermatol*, 2009; 34: e660-662.
- 243) Maksimovic L, Frémont G, Jeanmougin M, Dubertret L, Viguier M: Solar urticaria successfully treated with intravenous immunoglobulins, *Dermatology*, 2009; 218: 252-254.
- 244) Correia I, Silva J, Filipe P, Gomes M: Solar urticaria treated successfully with intravenous high-dose immunoglobulin: a case report, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2008; 24: 330-331.
- 245) Darras S, Ségard M, Mortier L, Bonneville A, Thomas P: [Treatment of solar urticaria by intravenous immunoglobulins and PUVA therapy], *Ann Dermatol Venerol*, 2004; 131: 65-69.
- 246) Puech-Plottova I, Michel JL, Rouchouse B, Perrot JL, Dzvinga C, Cambazard F: [Solar urticaria: one case treated by intravenous immunoglobulin], *Ann Dermatol Venerol*, 2000; 127: 831-835.
- 247) Hudson-Peacock MJ, Farr PM, Diffey BL, Goodship TH: Combined treatment of solar urticaria with plasmapher-

- esis and PUVA, *Br J Dermatol*, 1993; 128: 440-442.
- 248) Leenutaphong V, Hölzle E, Plewig G, Kutkuhn B, Grabensee B: Plasmapheresis in solar urticarial, *Dermatologica*, 1991; 182: 35-38.
- 249) Duschet P, Schwarz T, Gschnait F: [Plasmapheresis in light urticaria. A rational therapy concept in cases with a proven serum factor], *Hautarzt*, 1989; 40: 553-555.
- 250) Leenutaphong V, Hölzle E, Plewig G, Grabensee B, Kutkuhn B: Plasmapheresis in solar urticarial, *Photodermatol*, 1987; 4: 308-309.
- 251) Duschet P, Leyen P, Schwarz T, Höcker P, Greiter J, Gschnait F: Solar urticaria—effective treatment by plasmapheresis, *Clin Exp Dermatol*, 1987; 12: 185-188.
- 252) Duschet P, Leyen P, Schwarz T, Höcker P, Greiter J, Gschnait F: Solar urticaria: treatment by plasmapheresis, *J Am Acad Dermatol*, 1986; 15: 712-713.

H-10. 物理性蕁麻疹（日光蕁麻疹，温熱蕁麻疹）と寛容誘導

方法：物理性蕁麻疹（日光蕁麻疹，温熱蕁麻疹）に対する耐性誘導治療について，2018年4月現在までに報告されている論文を検索式（solar or heat）AND urticaria AND（hardening or desensitization or tolerance or immunotherapy）でCochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索した。

結果：Cochrane library から29論文が抽出されたが目的に合致する文献は見つからなかった。PubMed から81論文が抽出され，目的に合致する論文は14件であった。そのうち日光蕁麻疹については症例報告レベルの文献が10件であった。温熱蕁麻疹についてはシステムティックレビューが1件²⁵³⁾，RCTは0件，症例報告レベルの文献が3件²⁵⁴⁾²⁶⁰⁾²⁶¹⁾であった。医学中央雑誌からは検索式“(solar or heat) AND urticaria AND (hardening or tolerance or immunotherapy) と aquagenic urticaria AND (hardening or tolerance or immunotherapy)”を用いて4論文が抽出されたが，目的に合致する文献は見つからなかった。

考察：日光蕁麻疹に対して寛容誘導が有効であったとする複数の症例報告がある。温熱蕁麻疹に対する寛容誘導では60%で完全寛解を誘導し，40%で部分寛解を誘導したとするシステムティックレビューがある。しかしこれらの治療は経過中に症状を誘発する可能性があるため，今後具体的なプロトコールについてさらに検証する必要があり，実施にあたっては医師の指導の下で慎重に実施される必要がある。

文献

- 253) Pezzolo E, Peroni A, Gisondi P, Girolomoni G: Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management, *Br J Dermatol*, 2016. [Epub ahead of print]
- 254) Mori N, Makino T, Matsui K, Takegami Y, Murayama S, Shimizu T: Successful treatment with UVA rush hardening in a case of solar urticaria, *Eur J Dermatol*, 2014; 24: 117-119.
- 255) Wolf R, Herzinger T, Grahovac M, Prinz JC: Solar urticaria: long-term rush hardening by inhibition spectrum narrow-band UVB 311 nm, *Clin Exp Dermatol*, 2013; 38: 446-447.
- 256) Masuoka E, Fukunaga A, Kishigami K, et al: Successful and long-lasting treatment of solar urticaria with ultraviolet A rush hardening therapy, *Br J Dermatol*, 2012; 167: 198-201.
- 257) Hönigsmann H: Mechanisms of phototherapy and photochemotherapy for photodermatoses, *Dermatol Ther*, 2003; 16: 23-27.
- 258) Fukunaga A, Shimoura S, Fukunaga M, et al: Localized heat urticaria in a patient is associated with a wealing response to heated autologous serum, *Br J Dermatol*, 2002; 47: 994-997.
- 259) Beissert S, Ständer H, Schwarz T: UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria, *J Am Acad Dermatol*, 2000; 42: 1030-1032.
- 260) Baba T, Nomura K, Hanada K, Hashimoto I: Immediate-type heat urticaria: report of a case and study of plasma histamine release, *Br J Dermatol*, 1998; 138: 326-328.
- 261) Higgins EM, Friedmann PS: Clinical report and investigation of a patient with localized heat urticaria, *Acta Derm Venereol*, 1991; 71: 434-436.
- 262) Leenutaphong V, Hölzle E, Plewig G: Solar urticaria: studies on mechanisms of tolerance, *Br J Dermatol*, 1990; 122: 601-606.
- 263) Roelandts R: Pre-PUVA UVA desensitization for solar urticaria, *Photodermatol*, 1985; 2: 174-176.
- 264) Keahey TM, Lavker RM, Kaidbey KH, Atkins PC, Zweiman B: Studies on the mechanism of clinical tolerance in solar urticaria, *Br J Dermatol*, 1984; 110: 327-338.
- 265) Bernhard JD, Jaenicke K, Momtaz-T K, Parrish JA: Ultraviolet A phototherapy in the prophylaxis of solar urticaria, *J Am Acad Dermatol*, 1984; 10: 29-33.
- 266) Wolska H, Kleniewska D, Kowalski J: Successful desensitization in case of solar urticaria with sensitivity to UVA and positive passive transfer test, *Derm Beruf Umwelt*, 1982; 30: 84-86.
- 267) Ramsay CA: Solar urticaria treatment by inducing tolerance to artificial radiation and natural light, *Arch Dermatol*, 1977; 113: 1222-1225.

I-1. 接触蕁麻疹と抗ヒスタミン薬連用

方法：2018年3月現在までに報告されている論文に

について、PubMedから検索式“(contact urticaria) AND (antihistamine OR H1 antagonist) (Limit : human, English)”を用いて64文献が抽出されたが、目的に合う文献は、見つからなかった。同様にCochrane libraryから検索を行ったが、目的に合う文献は見つからなかった。我が国の文献については、医学中央雑誌から“接触蕁麻疹 AND 抗ヒスタミン薬”で12件見つかったが、目的に合う文献は見つからなかった。

結果：接触蕁麻疹の報告では、いずれも症状出現後の対症療法として抗ヒスタミン薬を使用しており、抗ヒスタミン薬連用の効果を検討した文献は見つからなかった。

考察：接触蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の連用に関するエビデンスはない。

I-2. 接触蕁麻疹と抗ヒスタミン薬頓用

方法：2018年3月現在までに報告されている論文について、PubMedから検索式“(contact urticaria) AND (antihistamine OR H1 antagonist) (Limit : human, English)”を用いて64文献が抽出され、これらの文献を解析した。同様にCochrane libraryから検索を行ったが、該当する文献は見つからなかった。我が国の文献については、医学中央雑誌から“接触蕁麻疹 AND 抗ヒスタミン薬”で12件見つかったが、目的に合う論文は見つからなかった。

結果：接触蕁麻疹に対し、症状出現後に抗ヒスタミン薬を使用し有効であったとする1件の症例報告が見つかったが、無治療の場合との比較がなく、有用性については判断できない²⁶⁸⁾。

考察：接触蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬頓用の有用性に関する信頼できるエビデンスはない。

文献

- 268) Chang YC, George SJ, Hsu S: Oral allergy syndrome and contact urticaria to apples, *J Am Acad Dermatol*, 2005; 53: 736-737.

I-3. 接触蕁麻疹と抗ロイコトリエン薬, H2拮抗薬, 漢方薬

方法：蕁麻疹と抗ロイコトリエン薬, H2拮抗薬, 漢方薬について2018年4月現在までに報告されている論文について、検索式 (contact urticaria) and (leukotriene antagonist or H2 antagonist or Chinese medicine) でCochrane libraryとPubMedから、検索式“接触蕁麻疹”AND“抗ロイコトリエン薬 OR H2拮抗薬 OR

漢方薬”で医学中央雑誌から検索を行った。

結果：検索式“contact urticaria and leukotriene antagonist”を用いてCochrane libraryからは2論文が、PubMedからは3論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。検索式 contact urticaria and H2 antagonist ではCochrane libraryからは1論文が、PubMedからは9論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。検索式 contact urticaria and Chinese medicine ではCochrane libraryからは見つからず、PubMedからは5論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。

医学中央雑誌からは文献は抽出されなかった。

考察：接触蕁麻疹に対する抗ロイコトリエン薬, H2拮抗薬, 漢方薬に関するエビデンスはない。

I-4. 接触蕁麻疹とトラネキサム酸

方法：接触蕁麻疹に対するトラネキサム酸による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文についてCochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane libraryから検索式“contact urticaria AND tranexamic acid”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMedから、同じ検索式で5文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「接触蕁麻疹 and Tranexamic Acid (TH)/トランサミン (AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：接触蕁麻疹に対してトラネキサム酸に関するエビデンスはない。

I-5. 接触蕁麻疹とDDS, ノイロトロピン®, グリチルリチン酸

(1) ジアフェニルスルフォン (DDS)

方法：接触蕁麻疹に対するdiaminodiphenyl sulfone (DDS)による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文についてCochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane libraryから検索式“contact urticaria AND diaminodiphenyl sulfone”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMedから、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「接触蕁麻疹 and dapsone/TH or

レクチゾール/AL」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：接触蕁麻疹に対して diaminodiphenyl sulfone に関するエビデンスはない。

(2) ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液(ノイロトロピン®)

方法：接触蕁麻疹に対するノイロトロピン®による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“contact urticaria AND Neurotrophin”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「接触蕁麻疹 and (Neurotrophin/TH or ノイロトロピン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：接触蕁麻疹に対してノイロトロピン®に関するエビデンスはない。

(3) グリチルリチン酸

方法：接触蕁麻疹に対するグリチルリチンによる治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式“contact urticaria AND Glycyrrhizic acid”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「接触蕁麻疹 and (Glycyrrhizic acid/TH or グリチルリチン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：接触蕁麻疹に対してグリチルリチンに関するエビデンスはない。

I-6. 接触蕁麻疹とステロイド(連用)

方法：2018年3月現在までに報告されている論文について、PubMed から“contact urticaria AND corticosteroid”を用いて57文献、“contact urticaria AND steroid”を用いて重複のないものが66文献抽出された。このうち、それらの病型に対するステロイド全身投与の効果を調査した報告は見つからなかった。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“接触蕁麻疹 AND

ステロイド”では27文献が抽出された。このうち、接触蕁麻疹に対しステロイド全身投与をした症例報告が9件あった。

結果：接触蕁麻疹に対し、ステロイドの内服または点滴を行った症例報告^{269)~277)}が9件あった。

考察：接触蕁麻疹についてはいずれもステロイド全身投与がなされたことが記載されているものの、その有効性について検証したものはなく、特に接触蕁麻疹においてステロイド全身投与が有用であるとする根拠は乏しい。

文献

- 269) 山腰高子, 牧野輝彦, 清水忠道:【皮膚のIgEアレルギー】<臨床例>魚介類による接触蕁麻疹, 皮膚病診療, 2011; 33: 523-524.
- 270) 辻野佳雄, 森田栄伸, 大藤 聡: 染毛剤による接触蕁麻疹症候群の1例, 皮膚科の臨床, 2006; 48: 641-644.
- 271) 遠渡 舞, 樋口実穂, 米田和史ほか: ストレプトマイシンにより生じた接触蕁麻疹症候群の1例, 皮膚科の臨床, 2005; 47: 81-84.
- 272) 長井泰樹, 江畑俊哉, 上出良一ほか: ヘアブリーチ剤に含有される過硫酸アンモニウムによる接触蕁麻疹症候群の1例, 日本皮膚アレルギー学会雑誌, 2004; 12: 1-4.
- 273) 松尾明子, 稲沖 真, 藤本 亘:【職業性接触皮膚炎】塩酸セフォチアム(パンスポリン)による接触蕁麻疹症候群, 皮膚病診療, 2004; 26: 869-872.
- 274) 徳田祥子, 井上光世, 安元慎一郎ほか:【職業性接触皮膚炎】トレビスによる接触蕁麻疹, 皮膚病診療, 2004; 26: 841-844.
- 275) 木下香里, 須貝哲郎, 田水智子ほか: 塩化ベンザルコニウムによる接触皮膚炎を伴った接触蕁麻疹症候群, 皮膚の科学, 2003; 2: 278-281.
- 276) 角田孝彦, 木村 裕: 染毛剤ヘナ中のパラアミノフェノールによる接触蕁麻疹症候群の1例, アレルギーの臨床, 2003; 23: 159-163.
- 277) 鷲崎久美子, 関東裕美, 斉藤美紀子ほか: 接触皮膚炎 アボカドによる接触蕁麻疹の1例, 皮膚科の臨床, 2000; 42: 1709-1712.

I-7. 接触蕁麻疹とシクロスポリン

方法：接触蕁麻疹のシクロスポリン治療について、2018年4月現在までに報告されている論文を検索式“contact urticaria AND cyclosporine”でPubMedとCochrane libraryから検索した。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“接触蕁麻疹 AND シクロスポリン”で検索した。

結果：PubMedでは1論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからず、Cochrane libraryでは12論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。医学中央雑誌では論文は抽出されなかった。

考察：接触蕁麻疹に対するシクロスポリン治療に関するエビデンスはない。

I-8. 接触蕁麻疹とオマリズマブ

方法：オマリズマブと接触蕁麻疹について、2018年4月までに報告されている論文を、検索式“omalizumab AND contact urticaria”でPubMedから検索した。

結果：PuBmedで、検索式“omalizumab AND contact urticaria”で6件の論文が抽出されたが、目的に合致する論文は見つからなかった。

考察：接触蕁麻疹に対するオマリズマブについてのエビデンスはない。

I-9. 接触蕁麻疹と試行的治療

方法：接触蕁麻疹における試行的治療について、2018年3月現在までに報告されている論文をCochrane LibraryとPubMedから検索式contact urticaria AND (immunoglobulins, intravenous OR plasmapheresis OR warfarin OR methotrexate OR cyclophosphamide OR tacrolimus OR mycophenolate)で検索を行った。医学中央雑誌では、接触蕁麻疹/AL and (intravenous/AL and (Immunoglobulins/TH or immunoglobulins/AL) or (血漿交換/TH or 血漿交換/AL) or (Warfarin/TH or ワルファリン/AL) or (Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL) or (Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL) or (Tacrolimus/TH or タクロリムス/AL) or (“Mycophenolate Mofetil”/TH or ミコフェノール酸モフェチル/AL))で検索を行った。

結果：Cochrane Libraryでは3件、PubMedでは3件、医学中央雑誌では1件が抽出されたが、いずれも目的に合う文献は見つからなかった。

考察：接触皮膚炎に対する試行的治療に関するエビデンスはない。

I-10. 接触蕁麻疹と寛容誘導

方法：接触蕁麻疹に対する耐性誘導治療について、2018年4月現在までに報告されている論文を検索式“contact urticaria AND (hardening or desensitization or tolerance or immunotherapy)”を用いてCochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索した。

結果：Cochrane libraryから84論文が抽出されたが、多くがC-10で抽出したラテックスアレルギーの論文と重なっており、ラテックスアレルギー以外での目

的に合致する文献は症例報告レベルの文献が1件であった。文献(278)では、3症例のタラアレギーによる接触蕁麻疹患者が、タラなどの魚との接触では症状が誘発されるが経口食物負荷には耐性があると報告している。しかし、これは真の意味での耐性誘導の文献ではない。PubMedから85論文が抽出され、Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial OR Systematic reviewでフィルターをかけたところ7件までに絞られたが、接触蕁麻疹のみの寛容誘導に関する文献はなかった。医学中央雑誌からは論文は抽出されなかった。

考察：接触蕁麻疹に対する寛容誘導に関する強いエビデンスはない。

文献

- 278) Onesimo R, Giorgio V, Pill S, Monaco S, Sopo SM: Isolated contact urticaria caused by immunoglobulin E-mediated fish allergy, *Isr Med Assoc J*, 2012; 14: 11-13.

J-1. 物理性蕁麻疹(遅延性圧蕁麻疹)と抗ヒスタミン薬連用

方法：2018年3月現在までに報告されている論文について、PubMedから検索式“(delayed pressure urticaria OR delayed pressure angioedema) AND (antihistamine OR H1 antagonist)”を用いて32文献が抽出された。上記の論文を、(Human, English)(Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Systematic Reviews)で絞り込みを行ったところ7文献が抽出された。これらの文献を解析し、目的に合う3件の文献が見つかった。同様にCochrane libraryから検索を行ったが、該当する文献は見つからなかった。我が国の文献については、医学中央雑誌から“遅延性圧蕁麻疹 AND 抗ヒスタミン薬”で8文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

結果：遅延性圧蕁麻疹患者にセチリジンとプラセボを1週間内服し、誘発試験を行ったところセチリジン内服群で約50%程度の膨疹の誘発面積が抑制され有意差を認めた²⁷⁹⁾280)。また、RCTにてデスロラタジン単独、デスロラタジン+モンテルカスト併用、プラセボを2週間内服し、誘発試験を行ったところ、デスロラタジン単独とデスロラタジン+モンテルカスト併用にて有意に膨疹の誘発抑制を認め、その効果は併用にて増強された²⁸¹⁾。

考察：遅延性圧蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬連用の有効性を示す弱いエビデンスがある。

文献

- 279) Kontou-Fill K, Maniatakou G, Demaka P, Gonianakis M, Paleologos G: Therapeutic effects of cetirizine in delayed pressure urticarial. Part1. Effects on weight test and skin-window cytology, *Ann Allergy*, 1990; 65: 517-519.
- 280) Kontou-Fill K, Maniatakou G, Demaka P, Gonianakis M, Palaiologos G, Aroni K: Therapeutic effects of cetirizine in delayed pressure urticarial: clinicopathologic findings, *J Am Acad Dermatol*, 1991; 24: 1090-1093.
- 281) Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, Ferrannini A, Vacca A: Desloratadine in combination with montelukast suppresses the dermatographometer challenge test papule, and is effective in the treatment of delayed pressure urticarial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Br J Dermatol*, 2006; 155: 1279-1282.

J-2. 物理性蕁麻疹（遅延性圧蕁麻疹）と抗ヒスタミン薬頓用

方法：2018年3月現在までに報告されている論文について、PubMedから検索式“(delayed pressure urticaria OR delayed pressure angioedema) AND (antihistamine OR H1 antagonist)”を用いて34文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。同様にCochrane libraryから検索を行ったが、目的に合う文献は見つからなかった。我が国の文献については、医学中央雑誌から“遅延性圧蕁麻疹 AND 抗ヒスタミン薬”で8文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

結果：遅延性圧蕁麻疹に対し、抗ヒスタミン薬の頓用効果を検討した文献は見つからなかった。

考察：遅延性圧蕁麻疹に対し、抗ヒスタミン薬頓用に関するエビデンスはない。

J-3. 物理性蕁麻疹（遅延性圧蕁麻疹）と抗ロイコトリエン薬、H2拮抗薬、漢方薬

方法：物理性蕁麻疹と抗ロイコトリエン薬、H2拮抗薬、漢方薬について2018年4月現在までに報告されている論文について、検索式“(delayed pressure urticaria) and (leukotriene antagonist or H2 antagonist or Chinese medicine)”でCochrane libraryとPubMedから、検索式“遅延性圧蕁麻疹”AND“抗ロイコトリエン薬 OR H2拮抗薬 OR 漢方薬”で医学中央雑誌から検索を行った。

結果：検索式“(delayed pressure urticaria and leukotriene antagonist)”を用いてCochrane libraryからは2論文が、PubMedからは9論文が抽出されたが、

目的に合致する文献は3件であった^{280)~282)}。検索式“(delayed pressure urticaria and H2 antagonist)”ではCochrane libraryからは論文は抽出されず、PubMedからは7論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。検索式“(delayed pressure urticaria and Chinese medicine)”ではCochrane library, PubMedとも論文は抽出されなかった。

医学中央雑誌から検索式“(遅延性圧蕁麻疹 AND 抗ロイコトリエン薬)”を用い4論文が、検索式“(遅延性圧蕁麻疹 AND H2拮抗薬)”では2論文が抽出されたが、いずれからも目的に合致する文献ではなかった。検索式“(遅延性圧蕁麻疹 AND 漢方薬)”では文献は抽出されなかった。

考察：抗ヒスタミン薬群、抗ヒスタミン薬と抗ロイコトリエン薬の併用群ともに治療効果を認めたが、併用群の方が単独群より優位に効果を認めたという質の高い報告があった²⁸²⁾。また、同様の症例報告が2件抽出された²⁸³⁾²⁸⁴⁾。物理性蕁麻疹（遅延性圧蕁麻疹）に抗ロイコトリエン薬は有用であると考えられる。

文献

- 282) Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, Ferrannini A, Vacca A: Desloratadine in combination with montelukast suppresses the dermatographometer challenge test papule, and is effective in the treatment of delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Br J Dermatol*, 2006; 155: 1279-1282.
- 283) Nettis E, Pannofino A, Cavallo E, Ferrannini A, Tursi A: Efficacy of montelukast, in combination with loratadine, in the treatment of delayed pressure urticaria, *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 112: 212-213.
- 284) Berkun Y, Shalit M: Successful treatment of delayed pressure urticaria with montelukast, *Allergy*, 2000; 55: 203-204.

J-4. 物理性蕁麻疹（遅延性圧蕁麻疹）とトラネキサム酸

方法：遅延性圧蕁麻疹に対するトラネキサム酸による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文についてCochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。Cochrane libraryから検索式“(delayed pressure urticaria AND tranexamic acid)”を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMedから、同じ検索式に加え、English, Clinical trial, Meta-Analysis, Review, Randomized Controlled Trial (RCT), Humansで絞込みをした結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央

雑誌から同一期間において、検索式「遅延性圧蕁麻疹 and Tranexamic Acid (TH)/トランサミン (AL)」で検索した結果、1 文献が抽出されたが目的に合う文献は見つからなかった。

考察：遅延性圧蕁麻疹に対してトランキサム酸が有用であるとする強いエビデンスはない。

J-5. 物理性蕁麻疹（遅延性圧蕁麻疹）と DDS、ノイロトロピン[®]、グリチルリチン酸

(1) ジアフェニルスルフォン (DDS)

方法：遅延性圧蕁麻疹に対する diaminodiphenyl sulfone (DDS) による治療に関して、2018 年 4 月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式 “delayed pressure urticaria AND diaminodiphenyl sulfone” を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「遅延性圧蕁麻疹 and dapsone/TH or レクチゾール/AL」で検索したところ 1 文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

考察：遅延性圧蕁麻疹に対して diaminodiphenyl sulfone が有用であるとするエビデンスはない。

(2) ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液（ノイロトロピン[®]）

方法：遅延性圧蕁麻疹に対するノイロトロピン[®]による治療に関して、2018 年 4 月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式 “delayed pressure urticaria AND Neurotropin” を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「遅延性圧蕁麻疹 and (Neurotropin/TH or ノイロトロピン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：遅延性圧蕁麻疹に対してノイロトロピン[®]に関するエビデンスはない。

(3) グリチルリチン酸

方法：遅延性圧蕁麻疹に対するグリチルリチンによる治療に関して、2018 年 4 月までに報告されている論

文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane library から検索式 “delayed pressure urticaria AND Glycyrrhizic acid” を用いて検索した結果、文献は抽出されなかった。また、PubMed から、同じ検索式で検索した結果、文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「遅延性圧蕁麻疹 and (Glycyrrhizic acid/TH or グリチルリチン/AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察：遅延性圧蕁麻疹に対してグリチルリチンが有用であるとするエビデンスはない。

J-6. 物理性蕁麻疹（遅延性圧蕁麻疹）とステロイド（連用）

方法：2018 年 3 月現在までに報告されている論文について PubMed から検索式 “delayed pressure urticaria AND corticosteroid” を用いて 13 文献、“delayed pressure urticaria AND steroid” を用いて重複のないものが 8 文献抽出された。このうち、遅延性圧蕁麻疹に対するステロイド全身投与の効果を検査した報告は 1 件あった。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から “遅延性圧蕁麻疹 AND ステロイド” を用いて 6 文献が抽出された。このうち、遅延性圧蕁麻疹に対する治療選択肢としてステロイド全身投与について言及した文献は 3 件、症例報告が 3 件あった。

結果：遅延性圧蕁麻疹 17 症例において、ステロイド全身投与（ベタメタゾン 0.25~1.5 mg/日）を全例に要したが、70.5%の症例でステロイドを中止できるほどに改善がみられたとする症例集積研究が 1 件あった²⁸⁵⁾。邦文では遅延性圧蕁麻疹に対するステロイド全身投与に言及した総説が 3 件あった^{286)~288)}。また、遅延性圧蕁麻疹に対してステロイド全身投与が有効であったとする症例報告が 3 件^{289)~291)}あった。

考察：抗ヒスタミン薬のみでの治療に抵抗性の遅延性圧蕁麻疹症例に対し、ステロイド全身投与の有用性を示す弱いエビデンスがある。

文献

285) Morioke S, Takahagi S, Kazumasa I, et al: Pressure challenge test and histopathological inspections for 17 Japanese cases with clinically diagnosed delayed pressure urticaria. *Arch Dermatol Res*, 2010; 302: 613-617.

286) 堀川達弥：【ここが聞きたい 皮膚科外来での治療の実際】難治性の慢性蕁麻疹. *Derma*, 2012; 197: 45-50.

- 287) 森桶 聡, 秀 道広:【蕁麻疹-診断と治療 Up to date】機械性蕁麻疹と遅延性圧蕁麻疹の診断と治療, アレルギーの臨床, 2011; 31: 491-494.
- 288) 高萩俊輔, 秀 道広:【知っておきたい皮膚病の常識・非常識】慢性蕁麻疹にステロイド内服は適応となるか?, *Derma*, 2009; 160: 25-32.
- 289) 森桶 聡, 高萩俊輔, 亀好良一ほか:【蕁麻疹とその類症】臨床例 遅延性圧蕁麻疹, 皮膚病診療, 2009; 31: 25-28.
- 290) 野田英貴:【蕁麻疹・血管性浮腫の診断と治療 症状から読みとるべき診療のポイント】大型・深部の浮腫を特徴とする蕁麻疹 慢性特発性蕁麻疹, *Visual Dermatology*, 2005; 4: 718-719.
- 291) 亀好良一, 秀 道広:【蕁麻疹・血管性浮腫の診断と治療 症状から読みとるべき診療のポイント】大型・深部の浮腫を特徴とする蕁麻疹 遅延性圧蕁麻疹, *Visual Dermatology*, 2005; 4: 716-717.

J-7. 物理性蕁麻疹（遅延性圧蕁麻疹）とシクロスポリン

方法: 遅延性圧蕁麻疹のシクロスポリン治療について、2018年4月現在までに報告されている論文について検索式“delayed pressure urticaria AND cyclosporine”でPubMedとCochrane libraryから検索を行った。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“遅延性圧蕁麻疹 AND シクロスポリン”で検索を行った。

結果: PubMedでは3論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからず、Cochrane libraryでは論文は抽出されなかった。医学中央雑誌では1論文が抽出されたが目的に合致する文献は見つからなかった。

考察: 遅延性圧蕁麻疹に対するシクロスポリン治療に関するエビデンスはない。

J-8. 物理性蕁麻疹（遅延性圧蕁麻疹）とオマリズマブ

方法: オマリズマブと遅延性圧蕁麻疹について、2018年4月までに報告されている論文を、検索式“omalizumab AND delayed pressure urticaria”でPubMedから検索した。

結果: PubMedで、検索式“omalizumab AND delayed pressure urticaria”で13件の論文が抽出され、そのうち1件がシステマティックレビュー²²⁵⁾であり、この1件を解析した。11論文中の26症例が解析されており、最も大きな症例報告では8名の患者を解析した論文で、7名が完全に症状がコントロールされ、1名が有意な改善を認めていた²⁹²⁾。その他の論文では5名中3名が完全に症状がコントロールされたことが報告されていた²⁹³⁾。

考察: 遅延性圧蕁麻疹に対するオマリズマブの有効性を示す弱いエビデンスがある。

文献

- 225) Maurer M, Metz M, Brehler R, et al: Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence, *J Allergy Clin Immunol*, 2018; 141: 638-649.
- 292) Metz M, Ohanian T, Church MK, et al: Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis, *J Dermatol Sci*, 2014; 73: 57-62.
- 293) Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF: Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients, *Br J Dermatol*, 2016; 175: 404-406.

J-9. 物理性蕁麻疹（遅延性圧蕁麻疹）と試行的治療

方法: 遅延性圧蕁麻疹における試行的治療について、2018年3月現在までに報告されている論文をCochrane LibraryとPubMedから検索式Delayed pressure urticaria AND (immunoglobulins, intravenous OR plasmapheresis OR warfarin OR methotrexate OR cyclophosphamide OR tacrolimus OR mycophenolate)で検索を行った。医学中央雑誌では、遅延性圧蕁麻疹/AL and (intravenous/AL and (Immunoglobulins/TH or immunoglobulins/AL) or (血漿交換/TH or 血漿交換/AL) or (Warfarin/TH or ワルファリン/AL) or (Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL) or (Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL) or (Tacrolimus/TH or タクロリムス/AL) or (“Mycophenolate Mofetil”/TH or ミコフェノール酸モフェチル/AL))で検索を行った。

結果: Cochrane Libraryでは該当する文献は抽出されなかった。PubMedでは7件が抽出され、そのうちクマリン(ワルファリンを含む)についての症例報告²⁹⁴⁾が1件、メトトレキサートについての症例集積研究²⁹⁵⁾が1件、IVIGについての症例集積研究²⁹⁶⁾が1件であった。医学中央雑誌では該当する文献は抽出されなかった。

考察: 遅延性圧蕁麻疹に対して、ワルファリン、メトトレキサート、免疫グロブリン静注療法が奏効する可能性はあるが、いずれも弱いエビデンスしかなく、現時点ではQOL障害の大きい難治例に対する試行的治療に位置づけられる。

文献

- 294) Samarasinghe V, Marsland AM: Class action of oral coumarins in the treatment of a patient with chronic spontaneous urticaria and delayed-pressure urticarial, *Clin Exp Dermatol*, 2012; 37: 741-743.
- 295) Perez A, Woods A, Grattan CE: Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticarial, *Br J Dermatol*, 2010; 162: 191-194.
- 296) Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, O'Neill SM, Douglas WS: Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticarial, *Br J Dermatol*, 2003; 149: 836-840.

J-10. 物理性蕁麻疹（遅延性圧蕁麻疹）と寛容誘導

方法：物理性蕁麻疹（遅延性圧蕁麻疹）に対する耐性誘導治療について、2018年4月現在までに報告されている論文を検索式 delayed pressure urticaria AND (hardening or desensitization or tolerance or immunotherapy) で Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索した。

結果：Cochrane library から25論文、PubMed から7論文が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。医学中央雑誌からは論文は抽出されなかった。

考察：物理性蕁麻疹（遅延性圧蕁麻疹）に対する寛容誘導に関するエビデンスはない。

K-1. コリン性蕁麻疹と抗ヒスタミン薬連用

(CQ30, 構造化抄録7-1 参照)

K-2. コリン性蕁麻疹と抗ヒスタミン薬頓用

方法：2018年3月現在までに報告されている論文について、PubMed から検索式 “Cholinergic urticaria AND antihistamine (Limit : human, English)” を用いて43文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。同様に Cochrane library から検索を行ったが、目的に合う文献は見つからなかった。我が国の文献については、医学中央雑誌から “コリン性蕁麻疹 AND 抗ヒスタミン薬” で82文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

結果：コリン性蕁麻疹に対し、抗ヒスタミン薬の頓用効果を検討した文献は見つからなかった。

考察：コリン性蕁麻疹に対し、抗ヒスタミン薬頓用に関するエビデンスはない。

K-3. コリン性蕁麻疹と抗ロイコトリエン薬、H2拮抗薬、漢方薬

(構造化抄録7-1 参照)

(1) 抗ロイコトリエン薬

方法：2018年3月現在までに報告されている論文についてPubMed から検索式 “cholinergic urticaria AND antileukotrienes” を用いて5文献が抽出された。このうち本目的に合う1件を解析した。

Cochrane library から検索式 “cholinergic urticaria AND antileukotrienes” を用いて検索したが論文は抽出されなかった。

医学中央雑誌から検索式 “(蕁麻疹-コリン性/TH or コリン性蕁麻疹/AL) and (“Leukotriene Antagonists”/TH or 抗ロイコトリエン薬/AL)” を用いて検索し3論文が抽出されたが、目的に合う文献はなかった。

結果：1件の症例報告²⁹⁷⁾はコリン性蕁麻疹に抗ロイコトリエン薬が有効とするものであった。

考察：コリン性蕁麻疹に対する抗ロイコトリエン薬の有効性を示唆する弱いエビデンスがある。

文献

- 297) Antolin-Amérigo D, Vlaicu PC, De La Hoz Caballer B, Cano MS: Anaphylaxislike cholinergic urticaria, *Can Fam Physician*, 2013; 59: 745-746.

(2) H2拮抗薬

方法：2018年3月現在までに報告されている論文についてPubMed から検索式 “cholinergic urticaria AND H2 receptor antagonists” を用いて7文献が抽出された。このうち本目的に合う1件を解析した。

Cochrane library から検索式 “cholinergic urticaria AND H2 receptor antagonists” を用いて検索し1論文が抽出されたが、目的に合う文献はなかった。

医学中央雑誌から検索式 “(蕁麻疹-コリン性/TH or コリン性蕁麻疹/AL) and (“Histamine H2 Antagonists”/TH or H2拮抗薬/AL)” を用いて検索し6論文が抽出されたが、目的に合う文献はなかった。

結果：対象群を伴わない1件の研究^{K6)}コリン性蕁麻疹にH2拮抗薬が有効とするものであった。

考察：コリン性蕁麻疹に対するH2拮抗薬の有効性を示唆する弱いエビデンスがある。

文献

(文献 K6 の内容は構造化抄録リスト 7-1 を参照)

- K6) Hatakeyama M, Fukunaga A, Washio K, et al: Addition of lafutidine can improve disease activity and lead to better quality of life in refractory cholinergic urticaria unresponsive to histamine H1 antagonists, *J Dermatol Sci*, 2016; 82: 137-139.

(3) 漢方薬

方法：2018年3月現在までに報告されている論文についてPubMedから検索式“cholinergic urticaria AND herbal medicine”を用いて検索したが論文は抽出されなかった。

Cochrane library から同じ検索式を用いて検索したが、論文は抽出されなかった。

医学中央雑誌から検索式“(蕁麻疹-コリン性/TH or コリン性蕁麻疹/AL) and (漢方薬/TH or 漢方/AL))”を用いて3文献が抽出された。

結果：3件の症例報告^{298)~300)}はいずれもコリン性蕁麻疹に漢方薬が有効とするものであった。

考察：コリン性蕁麻疹に対する漢方薬の有効性を示唆する弱いエビデンスがある。

文献

- 298) 関矢信康, 林 克美, 松山幸孝ほか：慢性蕁麻疹の漢方治療奏効例における心理的背景に関する「問診」の重要性, *日本東洋医学雑誌*, 2007; 58: 723-728.
- 299) 二宮文乃：慢性蕁麻疹の漢方治療, *漢方の臨床*, 2007; 54: 407-416.
- 300) 前田ひろみ, 後藤雄輔, 溝口孝輔ほか：コリン性蕁麻疹に桂枝麻黄各半湯, 抑うつ症状に八味地黄丸, 漢方の臨床, 2017; 64: 1197-1201.

K-4. コリン性蕁麻疹とトラネキサム酸

方法：2018年3月現在までに報告されている論文について、PubMedおよびCochrane libraryから検索式“cholinergic urticaria AND tranexamic acid”を、医学中央雑誌から検索式“(蕁麻疹-コリン性/TH or コリン性蕁麻疹/AL) and (“Tranexamic Acid”/TH or トラネキサム酸/AL)”を用いて検索した。

結果：いずれの場合も該当する論文は抽出されなかった。

考察：コリン性蕁麻疹に対するトラネキサム酸に関するエビデンスはない。

K-5. コリン性蕁麻疹と DDS, ノイトロピン®, グリチルリチン酸

(1) ジアフェニルスルフォン (DDS)

方法：コリン性蕁麻疹に対するDDS治療について、2018年5月までに報告されている論文を検索式cholinergic urticaria AND diaminodiphenyl sulfoneでPubMedとCochrane libraryから、コリン性蕁麻疹ANDジアミノジフェニルスルホンで医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed, Cochrane library, 医学中央雑誌のいずれでも論文は抽出されなかった。

考察：コリン性蕁麻疹に対するDDSに関するエビデンスはない。

(2) ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液 (ノイトロピン®)

方法：コリン性蕁麻疹に対するノイトロピン®治療について、2018年5月までに報告されている論文を検索式cholinergic urticaria AND neurotrophinでPubMedとCochrane libraryから、コリン性蕁麻疹ANDノイトロピンで医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed, Cochrane library, 医学中央雑誌のいずれからも論文は抽出されなかった。

考察：コリン性蕁麻疹に対するノイトロピン®に関するエビデンスはない。

(3) グリチルリチン酸

方法：コリン性蕁麻疹に対するグリチルリチン治療について、2018年5月までに報告されている論文を検索式cholinergic urticaria AND glycyrrhizinでPubMedとCochrane libraryから、コリン性蕁麻疹ANDグリチルリチンで医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed, Cochrane library, 医学中央雑誌のいずれでも論文は抽出されなかった。

考察：コリン性蕁麻疹に対するグリチルリチンに関するエビデンスはない。

K-6. コリン性蕁麻疹とステロイド (連用)

方法：2018年3月現在までに報告されている論文について、PubMedから検索式“cholinergic urticaria AND corticosteroid”を用いて5文献、“cholinergic urticaria AND steroid”を用いて重複のないものが8文献抽出された。このうち、コリン性蕁麻疹に対するステロイド全身投与の効果を調査した報告は見つからなかった。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“コ

リン性蕁麻疹 AND ステロイド”を用いて61文献が抽出された。このうち、コリン性蕁麻疹に対するステロイド全身投与の効果を検査した報告は6件あった。

結果：9名の減汗性コリン性蕁麻疹患者にステロイドパルス療法を行い5名が完全寛解したとの報告³⁰¹⁾があった。一方、特発性後天性全身性無汗症12名にステロイドパルス療法を行っても不変～無効であった6名のうち5名(83%)、および有効であった6名のうち4名(66%)がコリン性蕁麻疹合併例であったとの報告³⁰²⁾もあった。なお、この報告では、コリン性蕁麻疹そのものに対してステロイドの効果があったか否かについては言及されていなかった。また、コリン性蕁麻疹、特発性後天性全身性無汗症の合併例でステロイドパルス療法により発汗がみられ、膨疹も出現しなくなったとの症例報告³⁰³⁾、コリン性蕁麻疹、後天性無汗症の合併例において、ステロイドパルス療法により発汗の増加および蕁麻疹の改善がみられた報告^{304)~306)}があった。

考察：発汗低下を伴うコリン性蕁麻疹に対しては、ステロイドパルス療法を含むステロイド全身投与が有効である場合がある。しかし、発汗低下を伴わないコリン性蕁麻疹に対するステロイド全身投与の有用性について検証したエビデンスはない。

文献

- 301) 戸倉新樹：発汗異常の基礎と臨床 コリン性蕁麻疹に伴う発汗異常とアセチルコリン受容体発現異常，*発汗学*，2013; 20: 29-32.
- 302) 宗次太吉，藤本智子，井上梨紗子ほか：東京医科歯科大学皮膚科で経験した特発性後天性全身性無汗症の臨床的検討，*発汗学*，2013; 20: 49-52.
- 303) 神永朋子，林周次郎，塚田鏡寿ほか：コリン性蕁麻疹を伴った特発性後天性全身性無汗症の1例，*皮膚科の臨床*，2013; 55: 1177-1180.
- 304) 中里良彦，二宮充喜子，田中 愛ほか：コリン性蕁麻疹およびidiopathic pure sudomotor failureの病態 とくに汗腺 AChM3 受容体発現と無汗部位の分布について，*自律神経*，2014; 51: 115-120.
- 305) 松山温子，小松原亮，平田典子ほか：ステロイドが有効であったコリン性蕁麻疹と後天性無汗症の合併例，*日本小児科学会雑誌*，2006; 110: 1565-1569.
- 306) 早川郁子，水野美幸，山田瑞貴：コリン性蕁麻疹を伴った特発性後天性全身性無汗症の1例，*臨床皮膚科*，2004; 58: 1032-1034.

K-7. コリン性蕁麻疹とシクロスポリン

方法：コリン性蕁麻疹のシクロスポリン治療について、2018年4月現在までに報告されている論文を検索式“Cholinergic urticaria AND cyclosporine”で

PubMedとCochrane libraryから検索した。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“コリン性蕁麻疹 AND シクロスポリン”で検索した。

結果：PubMedでは4論文が、Cochrane libraryでは6論文が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。医学中央雑誌では6論文が抽出されたがやはり目的に合う文献は見つからなかった。

考察：コリン性蕁麻疹に対するシクロスポリン治療に関するエビデンスはない。

K-8. コリン性蕁麻疹とオマリズマブ

方法：オマリズマブとコリン性蕁麻疹について、2018年4月までに報告されている論文を、検索式“omalizumab AND cholinergic urticaria”でPubMedから検索した。

結果：PubMedで13件の論文が抽出され、そのうち1件がシステマティックレビュー²²⁵⁾であり、この1件を解析した。20件の論文が解析されており、このうち8名の患者の後方視的解析では5名(62%)の患者が完全に反応し、1名(13%)の患者が有意に反応し、2名(25%)の患者が有意な反応を示さなかった²⁹²⁾。

考察：コリン性蕁麻疹に対するオマリズマブの有効性を示す弱いエビデンスがある。

文献

- 225) Maurer M, Metz M, Brehler R, et al: Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence, *J Allergy Clin Immunol*, 2018; 141: 638-649.
- 292) Metz M, Ohanian T, Church MK, et al: Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis, *J Dermatol Sci*, 2014; 73: 57-62.

K-9. コリン性蕁麻疹と試行的治療

方法：コリン性蕁麻疹における試行的治療について、2018年3月現在までに報告されている論文をCochrane LibraryとPubMedから検索式Cholinergic urticaria AND (immunoglobulins, intravenous OR plasmapheresis OR warfarin OR methotrexate OR cyclophosphamide OR tacrolimus OR mycophenolate)で検索した。医学中央雑誌では、(蕁麻疹-コリン性/TH or コリン性蕁麻疹/AL) and (intravenous/AL and (Immunoglobulins/TH or immunoglobulins/AL) or (血漿交換/TH or 血漿交換/AL) or (Warfarin/TH or ワルファリン/AL) or (Methotrexate/TH or メト

トレキサート/AL) or (Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL) or (Tacrolimus/TH or タクロリムス/AL) or (“Mycophenolate Mofetil”/TH or ミコフェノール酸モフェチル/AL)) で検索を行った。

結果：Cochrane Library, PubMed, 医学中央雑誌のいずれでも該当する文献は抽出されなかった。

考察：コリン性蕁麻疹に対する試行的治療に関するエビデンスはない。

K-10. コリン性蕁麻疹と寛容誘導

(CQ31, 構造化抄録 7-2 参照)

L-1. 特発性の血管性浮腫と抗ヒスタミン薬連用

(CQ32, 構造化抄録 8-1 参照)

L-2. 特発性の血管性浮腫と抗ヒスタミン薬頓用

方法：特発性の血管性浮腫に対する抗ヒスタミン薬(頓用)治療について、2018年4月現在までに報告されている論文を検索式“(idiopathic OR spontaneous) angioedema AND (antihistamines OR H1 blocker) AND (as needed OR on demand)”でPubMedとCochrane libraryから検索した。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“特発性血管性浮腫 AND 抗ヒスタミン薬”で検索した。

結果：PubMedでは8論文が抽出され、Cochrane libraryでは8論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。そこで、PubMedで“(spontaneous OR idiopathic) angioedema AND (antihistamines OR H1 blocker)”でclinical trialのフィルターをかけて検索したところ、16論文が抽出されたが目的に合致する文献は見つからなかった。医学中央雑誌では2論文が抽出されたが目的に合致する文献は見つからなかった。

考察：特発性の血管性浮腫に対する抗ヒスタミン薬(頓用)に関するエビデンスはない。

L-3. 特発性の血管性浮腫と抗ロイコトリエン薬, H2拮抗薬, 漢方薬

(構造化抄録 8-2 参照)

L-4. 特発性の血管性浮腫とトラネキサム酸

(CQ33, 構造化抄録 8-3 参照)

L-5. 特発性の血管性浮腫と DDS, ノイトロロピン®, グリチルリチン酸

(1) ジアフェニルスルフォン (DDS)

方法：特発性の血管性浮腫に対する DDS 治療について、2018年5月までに報告されている論文を検索式 Idiopathic angioedema AND diaminodiphenyl sulfone でPubMedとCochrane libraryから、特発性血管性浮腫 AND ジアミノジフェニルスルホンで医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed, Cochrane library, 医学中央雑誌のいずれからも論文は抽出されなかった。

考察：特発性の血管性浮腫に対する DDS に関するエビデンスはない。

(2) ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液 (ノイトロロピン®)

方法：特発性の血管性浮腫に対するノイトロロピン®治療について、2018年5月までに報告されている論文を検索式 Idiopathic angioedema AND neurotrophin でPubMedとCochrane libraryから、特発性血管性浮腫 AND ノイトロロピンで医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed, Cochrane library, 医学中央雑誌のいずれからも論文は抽出されなかった。

考察：特発性の血管性浮腫に対するノイトロロピン®に関するエビデンスはない。

(3) グリチルリチン酸

方法：特発性血管性浮腫に対するグリチルリチン治療について、2018年5月までに報告されている論文を検索式 Idiopathic angioedema AND glycyrrhizin でPubMedとCochrane libraryから、特発性血管性浮腫 AND グリチルリチンで医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed, Cochrane library, 医学中央雑誌のいずれからも論文は抽出されなかった。

考察：特発性の血管性浮腫に対するグリチルリチンに関するエビデンスはない。

L-6. 特発性の血管性浮腫とステロイド (連用)

方法：特発性の血管性浮腫に対するステロイド治療について、2018年4月現在までに報告されている論文を検索式 idiopathic angioedema AND steroid でCochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索した。

結果：Cochrane libraryから9論文が抽出されたが、

目的に合う文献は見つからなかった。PubMed から 34 論文が抽出されたが、目的に合う RCT、症例集積研究はなく、症例報告レベルの文献が 2 件見つかった。文献 307) 308) では長期のステロイド内服が眼瞼の血管浮腫症状の再発抑制に有効であることが示されていた。医学中央雑誌からは論文は抽出されなかった。

考察：特発性の血管性浮腫に対してステロイドの内服連用は奏効する可能性はあるが、そのエビデンスは症例報告レベルであり、長期内服による副作用の観点からも、適応については慎重に検討する必要がある。

文献

- 307) Talreja N, Lockey RF: Case of recurrent exophthalmos: angioedema versus idiopathic orbital pseudotumor. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013; 1: 518-519.
- 308) Ghazan-Shahi S, Ellis AK: Severe steroid-dependent idiopathic angioedema with response to rituximab. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011; 107: 374-376.

L-7. 特発性の血管性浮腫とシクロスポリン

方法：特発性の血管性浮腫のシクロスポリン治療について、2018 年 4 月現在までに報告されている論文を検索式“(idiopathic OR spontaneous) angioedema AND cyclosporine”で PubMed と Cochrane library から検索した。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“特発性血管性浮腫 AND シクロスポリン”で検索した。

結果：PubMed では 17 論文が抽出され、1 論文³⁰⁹⁾が目的に合致したが RCT はなく、症例報告であった。Cochrane library では 3 論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからなかった。医学中央雑誌では論文は抽出されなかった。

考察：特発性の血管性浮腫のシクロスポリン治療に関するエビデンスの高い文献はなかった。見つかった唯一の文献は、慢性蕁麻疹（3 例中 2 例に血管性浮腫を合併）に対するシクロスポリン治療に関する症例報告であり、全例において効果がみられていた。特発性の血管性浮腫のみに対するシクロスポリン治療の有用性を示すエビデンスはないが、特発性の血管性浮腫を伴う慢性蕁麻疹に対する有効性が示されていることを考慮すると、シクロスポリンは特発性の血管性浮腫に対して試みても良い治療と考えられる。

文献

- 309) Fradin MS, Ellis CN, Goldfarb MT, Voorhees JJ: Oral

cyclosporine for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol*, 1991; 25: 1065-1067.

L-8. 特発性の血管性浮腫とオマリズマブ

方法：オマリズマブと特発性の血管性浮腫について、2018 年 4 月までに報告されている論文を検索式“omalizumab AND (idiopathic or spontaneous) angioedema”で PubMed から検索した。

結果：検索式“omalizumab AND (idiopathic or spontaneous) angioedema”で 65 件の論文が抽出され、Clinical Trial で検索したところ 3 件が抽出されたが、これらは全て特発性の慢性蕁麻疹に合併した血管性浮腫の解析であった。Review で検索したところ、21 件の論文が抽出され、目的に合致するシステマティックレビューの論文が 1 件見つかった³¹⁰⁾。蕁麻疹を合併した血管性浮腫については、Asteria I と Asteria II (いずれも RCT) に参加した 208 症例に対するオマリズマブの予防効果が解析され、投与開始 4~12 週間に血管性浮腫が出ない日の割合が、オマリズマブ投与群で 90.1~95.8%であったのに対し、プラセボ投与群では 88.7%であった。特発性の血管性浮腫におけるオマリズマブの予防効果については、6 論文で 19 症例の報告があり、全ての報告でオマリズマブの有効性が認められていた。

考察：特発性の血管性浮腫に対するオマリズマブによる治療の有効性を示す比較的強いエビデンスがある。

文献

- 310) van den Elzen M, Go MF, Knulst AC, Blankestijn MA, van Os-Medendorp H, Otten HG: Efficacy of Treatment of Non-hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018; 54: 412-431.

L-9. 特発性の血管性浮腫と試行的治療

方法：特発性の血管性浮腫における試行的治療について、2018 年 3 月現在までに報告されている論文を Cochrane Library と PubMed から検索式 idiopathic angioedema AND (immunoglobulins, intravenous OR plasmapheresis OR warfarin OR methotrexate OR cyclophosphamide OR tacrolimus OR mycophenolate) で検索した。医学中央雑誌では、特発性血管性浮腫/AL and (intravenous/AL and (Immunoglobulins/TH or immunoglobulins/AL) or (血漿交換/TH or 血漿交換/AL) or (Warfarin/TH or ワルファリン/AL) or (Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL) or

(Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL) or (Tacrolimus/TH or タクロリムス/AL) or (“Mycophenolate Mofetil”/TH or ミコフェノール酸モフェチル/AL)) で検索した。

結果：Cochrane Library では1件が抽出された。PubMed では12件が抽出されたが、目的に合う文献は2件であった。そのうち1件はクローン病および強直性脊椎炎を併発した血管性浮腫を伴う慢性蕁麻疹に対するインフリキシマブの症例報告³¹¹⁾、もう1件はCochrane Library でも抽出された文献で、血管性浮腫を伴う慢性蕁麻疹に対するワルファリンの3例のみのRCT³¹²⁾であった。医学中央雑誌では該当する文献は抽出されなかった。

考察：特発性の血管性浮腫に対する試行的治療が奏効する可能性はあるが、いずれも弱いエビデンスしかなく、現時点ではQOL障害の強い難治例に対する試行的治療に位置づけられる。

文献

- 311) Habal F, Huang V: Angioedema associated with Crohn's disease: response to biologics, *World J Gastroenterol*, 2012; 18: 4787-4790.
- 312) Parslew R, Pryce D, Ashworth J, Friedmann PS: Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angioedema, *Clin Exp Allergy*, 2000; 30: 1161-1165.

L-10. 特発性の血管性浮腫と寛容誘導

方法：特発性の血管性浮腫に対する耐性誘導治療について、2018年4月現在までに報告されている論文を検索式 idiopathic angioedema AND (hardening or desensitization or tolerance or immunotherapy) でCochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索した。

結果：Cochrane library から2論文が、PubMed から20論文が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。医学中央雑誌からは論文は抽出されなかった。

考察：特発性の血管性浮腫に対する寛容誘導に関するエビデンスはない。

M-1. 刺激誘発型の血管性浮腫と抗ヒスタミン薬連用

(構造化抄録 8-1 参照)

方法：2018年3月現在までに報告されている論文について、PubMed から検索式 “angioedema AND

(antihistamines OR H1 blocker)” を用いて648文献が抽出された。さらに、Humans, Clinical Trial, Editorial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English で絞り込みをした156文献のうち、刺激誘発型の血管性浮腫に対する抗ヒスタミン薬連用の効果を調査した試験が1件、レビューが1件あった。振動性蕁麻疹/血管性浮腫では、PubMed から検索式 “(vibratory angioedema OR vibratory urticaria) AND (antihistamine OR H1 antagonist)” を用いて11文献が抽出された。これらの文献を解析し、抗ヒスタミン薬が有効であった症例報告が2件見つかった。同様にCochrane library から検索を行ったが、目的に合う文献は見つからなかった。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“血管性浮腫 AND H1 受容体拮抗薬” を用いて90文献が抽出された。このうち、刺激誘発型の血管性浮腫に対し抗ヒスタミン薬を投与した症例報告が5件あった。なお、“振動蕁麻疹 AND 抗ヒスタミン薬” では1件見つかったが、目的に合う文献は見つからなかった。

結果：NSAIDs で誘発される蕁麻疹・血管性浮腫65名に対し、抗ヒスタミン薬投与により90%がNSAIDs通常量が使用可能なまで病勢制御できたとする報告³¹³⁾、薬剤誘発性血管性浮腫に抗ヒスタミン薬が有用とするレビュー³¹⁹⁾があった。また、小麦グルテン加水分解物のI型アレルギーによる血管性浮腫³¹⁴⁾、薬剤により誘発された血管性浮腫³¹⁵⁾³¹⁶⁾、ラテックスと機械的刺激による血管性浮腫³¹⁷⁾、食物アレルギーによる頭頸部領域の血管性浮腫³¹⁸⁾に対して抗ヒスタミン薬が有効であったとする症例報告があった。振動蕁麻疹/血管性浮腫に対して、非鎮静性抗ヒスタミン薬の通常量もしくは4倍量、抗ロイコトリエン薬との併用、オマリズマブでは効果を認めず、ketotifen を誘発前日より内服することで効果を認めた症例報告³²⁰⁾と、hydroxyzine 投与にて効果を認めた症例報告³²¹⁾が見つかった。

考察：刺激誘発型の血管性浮腫に対し、抗ヒスタミン薬を連続使用した症例報告が散見され、その有用性が示唆される。ただし、使用のタイミングや使用期間に関する情報は乏しく、具体的な使用方法を推奨するエビデンスはない。

文献

- 313) Nosbaum A, Braire-Bourrel M, Dubost R, et al: Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema, *Ann Allergy Asthma Immunol*,

- 2013; 110: 263-266.
- 314) 篠田純子, 猪又直子, 藤村奈緒ほか: 市販豚角煮に添加された小麦グルテン加水分解物のI型アレルギーによる血管性浮腫, 皮膚病診療, 2011; 33: 475-478.
- 315) Kato T, Noguchi K, Uehara M, et al: Angioedema of the Periorbital Region that Developed during Treatment with Etanercept in a Case of Refractory Adult-Onset Still's Disease, *Internal Medicine*, 2012; 51: 2801-2804.
- 316) ト部智晶, 川名 信, 上村亮介ほか: 麻酔導入による誘発が疑われた薬物誘発性血管性浮腫の1症例, 麻酔, 2014; 63: 415-417.
- 317) 小野由紀子, 芳澤享子, 船山昭典ほか: ラテックスと機械的刺激が誘因と考えられた舌・口底部・頬部血管浮腫の1例, 新潟歯学会雑誌, 2013; 43: 129-134.
- 318) 鈴木輝久, 小川 洋, 鈴木雪恵ほか: 頭頸部領域のクインケ浮腫, 耳鼻咽喉科臨床, 2005; 98: 245-249.
- 319) Agostoni A, Cicardi M: Drug-induced angioedema without urticaria, *Drug Saf*, 2001; 24: 599-606.
- 320) Pressler A, Grosber M, Halle M, et al: Failure of omalizumab and successful control with ketotifen in a patient with vibratory angioedema, *Clin Exp Dermatol*, 2013; 38: 151-153.
- 321) Rose MH: Vibratory urticarial associated with bladder-wall infection with the yeast *Torulopsis glabrata*, *J Allergy Clin Immunol*, 1989; 84: 3.

M-2. 刺激誘発型の血管性浮腫と抗ヒスタミン薬 頓用

方法: 2018年3月現在までに報告されている論文について、PubMedから検索式“angioedema AND (antihistamines OR H1 blocker)”を用いて648文献が抽出された。さらに、Humans, Clinical Trial, Editorial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Englishで絞り込みをした156文献のうち、刺激誘発型の血管性浮腫に対する抗ヒスタミン薬頓用の効果を調査した試験は見つからなかった。振動性蕁麻疹/血管性浮腫では、PubMedから検索式“(vibratory angioedema OR vibratory urticaria) AND (antihistamine OR H1 antagonist)”を用いて11文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。同様にCochrane libraryから検索を行ったが、目的に合う文献は見つからなかった。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“血管性浮腫 AND H1 受容体拮抗薬”を用いて90文献が抽出された。この中には、刺激の除去とともに抗ヒスタミン薬を連続投与すると有効であったとする症例報告が散見されたが、刺激誘発型の血管性浮腫に対する抗ヒスタミン薬頓用の効果を調査した試験は見つからなかった。“振動蕁麻疹 AND 抗ヒスタミン薬”で1件見つかったが、目的に

合う文献ではなかった。

結果: 刺激誘発型の血管性浮腫に対し、抗ヒスタミン薬の頓用効果を調査した試験は見つからなかった。

考察: 刺激誘発型の血管性浮腫に対し、抗ヒスタミン薬頓用に関するエビデンスはない。

M-3. 刺激誘発型の血管性浮腫と抗ロイコトリエン薬, H2拮抗薬, 漢方薬

(構造化抄録 8-2 参照)

方法: 2018年3月現在までに報告されている論文について、PubMedから検索式“angioedema AND (leukotriene antagonist OR H2 receptor antagonist OR herbal medicine)”を用いて96文献が抽出された。このうち、刺激誘発型の血管性浮腫に対する抗ロイコトリエン薬の効果を検証した文献が2件、H2拮抗薬の効果を検証した文献が2件あった。また、“vibratory angioedema AND (leukotriene antagonist OR H2 receptor antagonist OR herbal medicine)”を用いて3文献が抽出された。このうち、振動血管性浮腫に対する抗ロイコトリエン薬, H2拮抗薬, 漢方薬の効果を検証した文献は見つからなかった。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“血管性浮腫 AND (抗ロイコトリエン薬 OR H2 受容体拮抗薬 OR 漢方薬)”を用いて22文献が抽出された。このうち、刺激誘発型の血管性浮腫に対する抗ロイコトリエン薬の効果を検証した文献が1件あった。H2拮抗薬, 漢方薬の効果を検証した文献は見つからなかった。また、“(振動蕁麻疹 OR 振動血管性浮腫) AND (抗ロイコトリエン薬 OR H2 受容体拮抗薬 OR 漢方薬)”では文献が見つからなかった。

結果: 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 誘発性の蕁麻疹・血管性浮腫症例において、抗ヒスタミン薬と抗ロイコトリエン薬の組み合わせで症状発現を抑制できたとの報告³²²⁾³²³⁾³²⁶⁾, H2拮抗薬により慢性蕁麻疹に合併する血管性浮腫を抑制できたとの報告³²⁴⁾, 寒冷で誘発される血管性浮腫を抑制できたとの報告³²⁵⁾があった。

考察: 刺激誘発型の血管性浮腫の一部の症例では抗ロイコトリエン薬, H2拮抗薬が有用であることを示唆する弱いエビデンスがある。刺激誘発型の血管性浮腫に対し漢方薬の有用性について検証したエビデンスはない。

文献

- 322) Nosbaum A, Braire-Bourrel M, Dubost R, et al: Prevention of nonsteroidal inflammatory drug-induced urticaria and/or angioedema, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013; 110: 263-266.
- 323) Perez C, Sanchez-Borges M, Capriles E: Pretreatment with montelukast blocks NSAID-induced urticaria and angioedema, *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 108: 1060-1061.
- 324) Farnam J, Grant JA, Guernsey BG, et al: Successful treatment of chronic idiopathic urticaria and angioedema with cimetidine alone, *J Allergy Clin Immunol*, 1984; 73: 842-845.
- 325) Klemp P, Staberg B, Agdal N, et al: Successful treatment of cold angio-oedema by H2-antihistamine therapy, *Acta Derm Venereol*, 1983; 63: 262-264.
- 326) 原田 普:【蕁麻疹・血管性浮腫の診断と治療 症状から読みとるべき診療のポイント】大型・深部の浮腫を特徴とする蕁麻疹 血管性浮腫 アスピリン不耐症によるもの, *Visual Dermatology*, 2005; 4: 712-713.

M-4. 刺激誘発型の血管性浮腫とトラネキサム酸

(構造化抄録 8-3 参照)

方法: 刺激誘発型の血管性浮腫に対するトラネキサム酸による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文について Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果: Cochrane library から検索式 “angioedema AND tranexamic acid” を用いて検索により 10 文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。また、PubMed から、同一期間で、同じ検索式にて検索し 155 文献が抽出された。さらに English, Clinical trial, Meta-Analysis, Review, Randomized Controlled Trial (RCT), Humans で絞り込みをした結果、26 文献が抽出されたが目的に合う文献は見つからなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「血管性浮腫 and Tranexamic Acid (TH)/トランサミン (AL)」で検索したところ 99 文献が抽出された。さらに (PT=原著論文, 解説, 総説 RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン) により絞り込みを行った結果、3 文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。次に Cochrane library および PubMed から、検索式 “vibratory urticaria AND tranexamic acid” を用いて検索したが文献は抽出されなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「振動蕁麻疹 and

Tranexamic Acid (TH)/トランサミン (AL)」で検索した結果、文献は抽出されなかった。

考察: 刺激誘発型の血管性浮腫に対してトラネキサム酸に関する強いエビデンスはない。

M-5. 刺激誘発型の血管性浮腫と DDS, ノイトロピン®, グリチルリチン酸

(1) ジアフェニルスルホン (DDS)

方法: 刺激誘発型の血管性浮腫に対する DDS 治療について、2018年5月までに報告されている論文を検索式 inducible angioedema AND diaminodiphenyl sulfone で PubMed と Cochrane library から、刺激誘発型血管性浮腫 AND ジアミノジフェニルスルホンで医学中央雑誌から検索した。

結果: PubMed, Cochrane library, 医学中央雑誌のいずれからも論文は抽出されなかった。

考察: 刺激誘発型の血管性浮腫に対する DDS の有用性を示すエビデンスはない。

(2) ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液 (ノイトロピン®)

方法: 特発性の血管性浮腫に対するノイトロピン®治療について、2018年5月までに報告されている論文を検索式 inducible angioedema AND neurotrophin で PubMed と Cochrane library から、刺激誘発型血管性浮腫 AND ノイトロピン®で医学中央雑誌から検索した。

結果: PubMed, Cochrane library, 医学中央雑誌のいずれからも論文は抽出されなかった。

考察: 刺激誘発型の血管性浮腫に対するノイトロピン®に関するエビデンスはない。

(3) グリチルリチン酸

方法: 特発性の血管性浮腫に対するグリチルリチン酸治療について、2018年5月までに報告されている論文を検索式 inducible angioedema AND glycyrrhizin で PubMed と Cochrane library から、刺激誘発型血管性浮腫 AND グリチルリチンで医学中央雑誌から検索した。

結果: PubMed, Cochrane library, 医学中央雑誌のいずれからも論文は抽出されなかった。

考察: 刺激誘発型の血管性浮腫に対するグリチルリチン酸に関するエビデンスはない。

M-6. 刺激誘発型の血管性浮腫とステロイド（連用）

方法：刺激誘発型の血管性浮腫に対するステロイド治療について、2018年4月現在までに報告されている論文を検索式(inducible or allergic or vibratory) AND angioedema AND steroidでCochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索した。

結果：Cochrane library から18論文が、PubMed から92論文が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。医学中央雑誌からは論文は抽出されなかった。

考察：刺激誘発型の血管性浮腫に対しステロイドの内服連用に関するエビデンスはない。

M-7. 刺激誘発型の血管性浮腫とシクロスポリン

方法：刺激誘発型の血管性浮腫に対するシクロスポリンによる治療について、2018年4月現在までに報告されている論文を検索式“(inducible or allergic) AND angioedema AND cyclosporine”でPubMedとCochrane libraryから検索した。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“刺激誘発型血管性浮腫 OR 振動蕁麻疹 AND シクロスポリン”で検索を行った。

結果：PubMedでは12論文が抽出されたが、目的に合致する文献は見つからず、Cochrane libraryでは1論文が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。医学中央雑誌では論文は抽出されなかった。

考察：刺激誘発型の血管性浮腫に対するシクロスポリンに関するエビデンスはない。

M-8. 刺激誘発型の血管性浮腫とオマリズマブ

方法：オマリズマブと刺激誘発型の血管性浮腫について、2018年4月までに報告されている論文を、検索式“omalizumab AND angioedema AND inducible”でPubMedから検索した。

結果：検索式“omalizumab AND angioedema AND inducible”では3件の総説が抽出されたが、目的とする情報は得られなかった。そこで検索式“omalizumab AND angioedema”で抽出された103件の論文を検討し、目的に合致すると思われる症例報告3件を解析した^{327)~329)}。このうち1件はハウスダストによる口頭浮腫³²⁸⁾、2件は遅発性圧血管性浮腫³²⁷⁾³²⁹⁾に対してオマリズマブを投与した症例の報告であった。これらの3件では、いずれもオマリズマブが効果的であったと結論

付けられていた。

考察：刺激誘発型の血管性浮腫に対し、オマリズマブの有効性を示す弱いエビデンスがある。

文献

- 327) Geller M: Successful treatment of occupational delayed pressure urticaria and angioedema with omalizumab, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016; 116: 81-82.
- 328) Kupryś-Lipińska I, Korczyńska P, Tworek D, et al: Effectiveness of omalizumab in a patient with a life-threatening episode of bronchospasm and larynx angioedema after exposure to house dust, *Postepy Dermatol Alergol*, 2014; 31: 39-44.
- 329) Rodríguez-Rodríguez M, Antolin-Amerigo D, Barbarroja-Escudero J, et al: Successful treatment of severe delayed pressure angio-oedema with omalizumab, *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2014; 42: 78-80.

M-9. 刺激誘発型の血管性浮腫と試行的治療

方法：刺激誘発型の血管性浮腫における試行的治療について、2018年3月現在までに報告されている論文をCochrane LibraryとPubMedから検索式(inducible or allergic) AND angioedema AND (immunoglobulins, intravenous OR plasmapheresis OR warfarin OR methotrexate OR cyclophosphamide OR tacrolimus OR mycophenolate)で検索した。医学中央雑誌では、(刺激誘発型/AL or アレルギー性/AL) and 血管性浮腫/AL and (intravenous/AL and (Immunoglobulins/TH or immunoglobulins/AL) or (血漿交換/TH or 血漿交換/AL) or (Warfarin/TH or ワルファリン/AL) or (Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL) or (Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL) or (Tacrolimus/TH or タクロリムス/AL) or (“Mycophenolate Mofetil”/TH or ミコフェノール酸モフェチル/AL))で検索を行った。

結果：Cochrane Libraryでは文献は抽出されなかった。PubMedでは14件が抽出されたが、目的に合う文献はなかった。医学中央雑誌では文献は抽出されなかった。

考察：刺激誘発型の血管性浮腫に対する試行的治療の有用性は証明されていない。

【附】 刺激誘発型の血管性浮腫（振動蕁麻疹/血管性浮腫）と試行的治療

方法：接触蕁麻疹における試行的治療について、2018年3月現在までに報告されている論文をCochrane LibraryとPubMedから検索式vibratory

angioedema AND (immunoglobulins, intravenous OR plasmapheresis OR warfarin OR methotrexate OR cyclophosphamide OR tacrolimus OR mycophenolate) で検索した。医学中央雑誌では、(振動蕁麻疹/AL or 振動血管性浮腫/AL) and (intravenous/AL and (Immunoglobulins/TH or immunoglobulins/AL) or (血漿交換/TH or 血漿交換/AL) or (Warfarin/TH or ワルファリン/AL) or (Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL) or (Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL) or (Tacrolimus/TH or タクロリムス/AL) or (“Mycophenolate Mofetil”/TH or ミコフェノール酸モフェチル/AL)) で検索を行った。

結果：Cochrane Library, PubMed, 医学中央雑誌のいずれでも該当する文献は抽出されなかった。

考察：刺激誘発型の血管性浮腫(振動蕁麻疹/血管性浮腫)に対する試行的治療の有用性は証明されていない。

M-10. 刺激誘発型の血管性浮腫と寛容誘導

方法：刺激誘発型の血管性浮腫に対する耐性誘導治療について、2018年4月現在までに報告されている論文を検索式(inducible or allergic) AND angioedema AND (hardening or desensitization or tolerance or immunotherapy) で Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索した。

結果：Cochrane library から39論文が抽出されたが目的に合致する文献は見つからなかった。PubMed から125論文が抽出されたが、該当する論文は寛容誘導xアスピリン蕁麻疹の項でとりあげた文献と重複していた。医学中央雑誌からは論文は抽出されなかった。

考察：刺激誘発型の血管性浮腫に対する寛容誘導に関するエビデンスはない。

【附】刺激誘発型の血管性浮腫(振動蕁麻疹/血管性浮腫)と寛容誘導

方法：物理性蕁麻疹(振動蕁麻疹/血管性浮腫)に対する耐性誘導治療について、2018年4月現在までに報告されている論文を、検索式vibratory AND (angioedema OR urticaria) AND (hardening or desensitization or tolerance or immunotherapy) で Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索した。

結果：Cochrane library からは論文は抽出されなかった。PubMed からは5論文が抽出され、そのうち目的に合致する論文として2件の症例報告があった。

文献330)ではジョギングや歩行中に大腿部にかゆみのある紅斑が繰り返し出現し、中止で軽快する経過を繰り返していた。本症例では歩行を繰り返し行うことによる皮疹の寛容は誘導されなかった。文献331)では繰り返し振動刺激を徐々に増量しながら行うことで皮疹の寛容が誘導された。医学中央雑誌からは論文は抽出されなかった。

考察：物理性蕁麻疹(振動蕁麻疹/血管性浮腫)に対する寛容誘導に関する相反する結果の報告があり、寛容誘導に関するエビデンスは乏しい。

文献

- 330) Lawlor F, Black AK, Breathnach AS, Greaves MW: Vibratory angioedema: lesion induction, clinical features, laboratory and ultrastructural findings and response to therapy, *Br J Dermatol*, 1989; 120: 93-99.
- 331) Ting S, Reimann BE, Rauls DO, Mansfield LE: Nonfamilial, vibration-induced angioedema, *J Allergy Clin Immunol*, 1983; 71: 546-551.

N-1. ブラジキニン起因性の血管性浮腫(ACEI, 骨髄増殖性疾患など)と抗ヒスタミン薬連用

(構造化抄録 8-1 参照)

方法：2018年3月現在までに報告されている論文について、PubMed から検索式“angioedema AND (antihistamines OR H1 blocker)”を用いて648文献が抽出された。さらに、Humans, Clinical Trial, Editorial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Englishで絞り込みをした156文献のうち、ブラジキニン起因性血管性浮腫に対する抗ヒスタミン薬連用の効果を調査した試験は見つからなかった。

邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“血管性浮腫 AND H1 受容体拮抗薬”を用いて90文献が抽出された。このうち、ブラジキニン起因性血管性浮腫に対し抗ヒスタミン薬連用の効果を調査した試験は見つからなかった。

結果：ブラジキニン起因性血管性浮腫に対して抗ヒスタミン薬連用の効果を調査した文献は見つからなかった。

考察：ブラジキニン起因性血管性浮腫に対する抗ヒスタミン薬連用の効果に関するエビデンスはない。

N-2. ブラジキニン起因性の血管性浮腫（ACEI, 骨髄増殖性疾患など）と抗ヒスタミン薬頓用

方法：2018年3月現在までに報告されている論文について、PubMedから検索式“angioedema AND (anti-histamines OR H1 blocker)”を用いて648文献が抽出された。さらに、Humans, Clinical Trial, Editorial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Englishで絞り込みをした156文献のうち、ブラジキニン起因性血管性浮腫に対する抗ヒスタミン薬頓用の効果を調査した試験は見つからなかった。

邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“血管性浮腫 AND H1 受容体拮抗薬”を用いて90文献が抽出された。このうち、ブラジキニン起因性血管性浮腫に対し抗ヒスタミン薬頓用の効果を調査した試験は見つからなかった。

結果：ブラジキニン起因性血管性浮腫に対して抗ヒスタミン薬頓用の効果を調査した文献は見つからなかった。

考察：ブラジキニン起因性血管性浮腫に対する抗ヒスタミン薬頓用の効果に関するエビデンスはない。

N-3. ブラジキニン起因性の血管性浮腫（ACEI, 骨髄増殖性疾患など）と抗ロイコトリエン薬, H2拮抗薬, 漢方薬

(構造化抄録 8-2 参照)

方法：2018年3月現在までに報告されている論文について、PubMedから検索式“angioedema AND (leukotriene antagonist OR H2 receptor antagonist OR herbal medicine)”を用いて96文献が抽出された。このうち、ブラジキニン起因性血管性浮腫に対する抗ロイコトリエン薬, H2拮抗薬, 漢方薬の効果を検証した文献は見つからなかった。

邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“血管性浮腫 AND (抗ロイコトリエン薬 OR H2受容体拮抗薬 OR 漢方薬)”を用いて22文献が抽出された。このうち、ブラジキニン起因性血管性浮腫に対する抗ロイコトリエン薬, H2拮抗薬, 漢方薬の効果を検証した文献は見つからなかった。

結果：ブラジキニン起因性の血管性浮腫に対する抗ロイコトリエン薬, H2拮抗薬, 漢方薬の効果を検証した文献は見つからなかった。

考察：ブラジキニン起因性の血管性浮腫に対する抗

ロイコトリエン薬, H2拮抗薬, 漢方薬の有用性に関するエビデンスはない。

N-4. ブラジキニン起因性の血管性浮腫（ACEI, 骨髄増殖性疾患など）とトラネキサム酸

(構造化抄録 8-3 参照)

方法：ブラジキニン起因性の血管性浮腫に対するトラネキサム酸による治療に関して、2018年4月までに報告されている論文についてCochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。

結果：Cochrane libraryから検索式“angioedema AND tranexamic acid”を用いて検索により10文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。また、PubMedから、同一期間で、同じ検索式にて検索し155文献が抽出された。さらにEnglish, Clinical trial, Meta-Analysis, Guideline, Review, Randomized Controlled Trial (RCT), Humansで絞り込みをした結果、26文献が抽出され、遺伝性血管性浮腫(HAE)に関する3文献では、HAEにおける弱いエビデンスが報告されていた。しかし、その他の血管性浮腫の病型については目的に合う文献は見つからなかった。邦文の文献については、医学中央雑誌から同一期間において、検索式「血管性浮腫 and Tranexamic Acid (TH)/トランサミン(AL)」で検索したところ86編の文献が抽出された。さらに(PT=原著論文, 解説, 総説 RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン)により絞り込みを行った結果、3文献が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。

考察：遺伝性血管性浮腫については弱いエビデンスがあったが、それ以外のブラジキニン起因性の血管性浮腫についてのトランサミンの有効性に関するエビデンスはない。

N-5. ブラジキニン起因性の血管性浮腫（ACEI, 骨髄増殖性疾患など）とDDS, ノイロトロピン®, グリチルリチン酸

(1) ジアフェニルスルフォン (DDS)

方法：ブラジキニン起因性血管性浮腫に対するDDS治療について、2018年5月までに報告されている論文を検索式Bradykinin or iatrogenic induced angioedema AND diaminodiphenyl sulfoneでPubMedとCochrane libraryから、ブラジキニン起因性の血管性浮腫 AND ジアミノジフェニルスルホンで医学中央雑誌

誌から検索した。

結果：PubMed, Cochrane library, 医学中央雑誌のいずれからも論文は抽出されなかった。

考察：ブラジキニン起因性の血管性浮腫に対するDDSに関するエビデンスはない。

(2) ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液(ノイロトロピン®)

方法：ブラジキニン起因性の血管性浮腫に対するノイロトロピン®治療について、2018年5月までに報告されている論文を検索式 Bradykinin or iatrogenic induced angioedema AND neurotrophin で PubMed と Cochrane library から、ブラジキニン起因性血管性浮腫 AND ノイロトロピンで医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed, Cochrane library, 医学中央雑誌のいずれからも論文は抽出されなかった。

考察：ブラジキニン起因性の血管性浮腫に対するノイロトロピン®に関するエビデンスはない。

(3) グリチルリチン酸

方法：ブラジキニン起因性の血管性浮腫に対するグリチルリチン治療について、2018年5月までに報告されている論文を検索式 Bradykinin or iatrogenic induced angioedema AND glycyrrhizin で PubMed と Cochrane library から、ブラジキニン起因性血管性浮腫 AND グリチルリチンで医学中央雑誌から検索した。

結果：PubMed, Cochrane library, 医学中央雑誌のいずれからも論文は抽出されなかった。

考察：ブラジキニン起因性血管性浮腫に対するグリチルリチンに関するエビデンスはない。

N-6. ブラジキニン起因性の血管性浮腫 (ACEI, 骨髄増殖性疾患など) とステロイド (連用)

方法：ブラジキニン起因性の血管性浮腫に対するステロイド治療について、2018年4月現在までに報告されている論文を、検索式 (hereditary or ACE or bradykinin) AND angioedema AND steroid で Cochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索した。

結果：Cochrane library から11件抽出されたが、そのうち目的に合う文献としてはRCTが1件であった。ACE阻害薬誘発性血管性浮腫に対するステロイド(単回)と抗ヒスタミン薬の併用と、イカチバント投与の二重盲検ランダム化比較試験であり、イカチバントの方が血管性浮腫の完全寛解までの時間が短いと結論づけていた。PubMedからは381論文が抽出された。

Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial OR Systematic review でフィルターをかけたところ9件までに絞られ、目的に合う文献は見つからなかった。そこでフィルターをかけずに抽出論文を見直したところ、目的に合う症例報告レベルの文献が1件見つかったが、ステロイド内服治療の効果は限定的とする主旨の論文であった。医学中央雑誌からは26論文が抽出され、1件の症例集積報告が見つかった。その中ではACE阻害薬誘発性の血管性浮腫におけるステロイド薬の単回使用の有効性が記載されていた。

考察：ブラジキニン起因性の血管性浮腫に対しステロイドの内服連用に関するエビデンスはない。

文献

- 332) Botnaru T, Robert A, Mottillo S: Icatibant Compared to Steroids and Antihistamines for ACE-Inhibitor-Induced Angioedema, *CJEM*, 2017; 19: 159-162.
- 333) Ismail S, Cheng L, Grigoriadou S, Laffan J, Menon M: Lesson of the month. The limitations of steroid therapy in bradykinin-mediated angioedema attacks, *Clin Med (Lond)*, 2015; 15: 101-103.
- 334) Taki M, Watanabe H, Hasegawa T, Bamba H, Shimada T, Hisa Y: Angioedema: 6 years experience with fourteen cases, *Auris Nasus Larynx*, 2010; 37: 199-204.

N-7. ブラジキニン起因性の血管性浮腫 (ACEI, 骨髄増殖性疾患など) とシクロスポリン

方法：ブラジキニン起因性の血管性浮腫に対するシクロスポリン治療について、2018年4月現在までに報告されている論文を検索式 “(hereditary or ACE or bradykinin) AND angioedema AND cyclosporine” で PubMed と Cochrane library から検索した。邦文では、上記期間に医学中央雑誌から“ブラジキニン起因性血管性浮腫 AND シクロスポリン”で検索を行った。

結果：PubMedでは4論文、Cochrane libraryでは1論文が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。医学中央雑誌では論文は抽出されなかった。

考察：ブラジキニン起因性血管性浮腫に対するシクロスポリン治療に関するエビデンスはない。

N-8. ブラジキニン起因性の血管性浮腫 (ACEI, 骨髄増殖性疾患など) とオマリズマブ

方法：オマリズマブとブラジキニン起因性の血管性浮腫について、2018年4月までに報告されている論文を、検索式 “omalizumab AND bradykinin angioedema” で PubMed から検索を行った。

結果：5件の論文が抽出され、このうち目的に合う1件を解析した³³⁵⁾。B細胞リンパ腫患者に生じた後天性C1-INH欠損（低下）の血管性浮腫の1例に対し、オマリズマブを内服ステロイド、抗ヒスタミン薬、C1エステラーゼインヒビター（ベリナートP[®]）、ブラジキニンB2受容体アンタゴニスト（イカチバント）とともに投与したが、症状は十分改善せず、リツキシマブを含む多剤化学療法で血管性浮腫も改善したと報告されていた。

考察：ブラジキニン起因性の血管性浮腫に対するオマリズマブの有効性を示すエビデンスはない。

文献

- 335) Klossowski N, Braun SA, von Gruben V, et al: Acquired angioedema with C1-INH deficiency and accompanying chronic spontaneous urticaria in a patient with chronic lymphatic B cell leukemia, *Hautarzt*, 2015; 66: 723-725.

N-9. ブラジキニン起因性の血管性浮腫（ACEI, 骨髄増殖性疾患など）と試行的治療

方法：ブラジキニン起因性の血管性浮腫における試行的治療について、2018年3月現在までに報告されている論文をCochrane LibraryとPubMedから検索式（hereditary or ACE or bradykinin）AND angioedema AND（immunoglobulins, intravenous OR plasmapheresis OR warfarin OR methotrexate OR cyclophosphamide OR tacrolimus OR mycophenolate）で検索した。医学中央雑誌では、（（Bradykinin/TH or ブラジキニン/AL）or 遺伝性/AL or （“Peptidyl-Dipeptidase A”/TH or ACE/AL）or 骨髄増殖性/AL）and 血管性浮腫/AL and（intravenous/AL and（Immunoglobulins/TH or immunoglobulins/AL）or（血漿交換/TH or 血漿交換/AL）or（Warfarin/TH or ワルファリン/AL）or（Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL）or（Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL）or（Tacrolimus/TH or タクロリムス/AL）or（“Mycophenolate Mofetil”/TH or ミコフェノール酸モフェチル/AL））で検索した。

結果：Cochrane Libraryでは該当する文献は抽出されなかった。PubMedでは20件が抽出され、目的に合う論文は2件であった。1件はACE阻害薬による血管性浮腫に新鮮凍結血漿投与が奏効したとする報告³³⁶⁾、もう1件は遺伝性血管性浮腫にSLEが合併した症例に血漿交換が奏効したとする報告³³⁷⁾であった。医学中央雑誌では該当する文献は抽出されなかった。

考察：HAEを除くブラジキニン起因性の血管性浮腫に対する試行的治療に関するエビデンスはない。

文献

- 336) Warrier MR, Copilevitz CA, Dykewicz MS, Slavin RG: Fresh frozen plasma in the treatment of resistant angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004; 92: 573-575.
337) Young DW, Thompson RA, Mackie PH: Plasmapheresis in hereditary angioneurotic edema and systemic lupus erythematosus, *Arch Intern Med*, 1980; 140: 127-128.

N-10. ブラジキニン起因性の血管性浮腫（ACEI, 骨髄増殖性疾患など）と寛容誘導

方法：ブラジキニン起因性の血管性浮腫に対する耐性誘導治療について、2018年4月現在までに報告されている論文を検索式（hereditary or ACE or bradykinin）AND angioedema AND（hardening or desensitization or tolerance or immunotherapy）でCochrane library, PubMed, 医学中央雑誌から検索した。

結果：Cochrane libraryから7論文が、PubMedから32論文が抽出されたが、目的に合う文献は見つからなかった。医学中央雑誌からは論文は抽出されなかった。

考察：ブラジキニン起因性の血管性浮腫に対する寛容誘導に関するエビデンスはない。

附記

【資金提供者、利益相反】

本ガイドラインの策定のため会議費用は、日本皮膚科学会より提供された。また、日本医学会が平成29年3月に公表した「日本医学会 診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」ならびにその内容を受けて策定された「日本皮膚科学会診療ガイドライン作成に関するCOI」(<https://www.dermatol.or.jp>)に準拠し、作成委員長、および委員の全員が各人の利益相反（COI）の状況を申告し、該当するCOIの関与が疑われる推奨度ならびにエビデンスの判定には関与しないこととした。また、最終原稿確定時には改めてその時点から3年間に遡って各委員のCOIを申告し、日本皮膚科学会理事会による審査を受けた。

【作成手順】

本ガイドライン作成委員会は、平成27年（2015年）11月に日本皮膚科学会より日本皮膚科学会蕁麻疹診療ガイドライン改訂委員長（秀）が委嘱され、さらに

我が国の蕁麻疹診療におけるエキスパートの中から所属（大学，一般病院，個人医院），地域性を考慮して委員長が委員を指名して構成された。本委員会は，平成28年1月17日（第1回），同年3月5日（第2回），同6月4日（第3回），11月6日（第4回），平成29年6月2日（第5回），平成30年5月31日（第6回）に委員会を開き，他に適宜メール上で会議，検

討を重ねて本ガイドラインの原稿案を作成した。その原稿案は，平成30年6月に日本皮膚科学会ガイドライン委員会に提出され，平成30年6月27日から7月26日まで日本皮膚科学会代議員に公開されて意見を聴取した。本委員会は，それらの結果を踏まえて原稿を修正し，日本皮膚科学会ガイドライン委員会ならびに理事会の承認を得て本ガイドラインが策定された。