治験報告

透析患者に合併した皮膚癢痒症に対する azelastine hydrochloride の臨床効果

田 中 寛 岸 本 武 利* 山 上 征 二* 西 尾 正 一**
入 谷 純 光*** 武 本 佳 昭****

大野記念病院泌尿器科 大阪市立大学泌尿器科学教室* 府中病院泌尿器科**
白鷺病院泌尿器科*** 阪和記念病院透析室****

key words : 塩酸アゼラスチン, 透析, 慢性腎不全, 皮膚癢痒症

〈要旨〉

皮膚癢痒症, 湿疹・皮膚炎を合併した 186 例の透析患者を対象に塩酸アゼラスチン 2 mg/日 を投与し, 癢痒, 皮膚症状に対する臨床効果を検討した。癢痒は, 発現時期別に日中, 夜間, 透析中の 3 つに分け観察し, その程度は白取の「癢痒重症度の基準」に準じて 5 段階に分類・判定した。癢痒に対する塩酸アゼラスチンの効果は, 投与 8 週後まで投与期間に比例して高まっていった。この傾向は, 日中, 夜間, 透析中のすべての癢痒感に共通しており, 投与 8 週目まで癢痒重症度の症状なし, 軽微の患者が徐々に増加していった。週別改善度においても投与 7 週目まで週を追う毎に改善度の上昇が見られ, 投与 8 週後の最終全般改善度は, 著明改善 14.2%, 中等度改善 29.0%, 軽度改善 27.9%という成績であった。副作用および血液検査の異常は 10 例, 5.4%に認められ, その主なものは, 眠気, 味覚異常, 口渇などであった。

以上の成績から, 塩酸アゼラスチンは, 透析患者の皮膚癢痒症に優れた効果を示し, 安全性も高く有用な薬剤と考えられる。

Clinical effects of azelastine hydrochloride in hemodialysis patients with pruritus cutaneous

Hiroshi Tanaka, Taketoshi Kishimoto*, Seiji Yamagami*, Shoichi Nishio**, Yoshiteru Iritani***, Yoshiaki Takemoto****

Department of Urology, Ono Memorial Hospital ; Department of Urology, Osaka City University School of Medicine* ; Department of Urology, Fuchu Hospital** ; Department of Urology, Shirasagi Hospital*** ; Department of Hemodialysis, Hanwa Memorial Hospital****

To evaluate the clinical effects of azelastine hydrochloride on pruritus and skin disorders, 186 hemodialysis patients with pruritus cutaneous, eczema, and dermatitis were treated at a dose of 2 mg/day. The patients were observed for pruritus at three time points : daytime, nighttime, and during the dialysis session. Severity was classified into 5 grades according to Shiratori's criteria for evaluating the severity of pruritus.

The efficacy rate of azelastine hydrochloride in pruritus increased in proportion to the duration of treatment until 8 weeks. This tendency was common to all three time points. Until 8 weeks of treatment the numbers of patients without severe pruritus and of patients with mild pruritus increased gradually. The final general improvement rating at 8 weeks of treatment was 14.2% for marked responders, 29.0% for moderate responders, and 27.9% for slight responders. Adverse reactions and abnormal hematological findings were obtained

in 10 patients, or 5.4%, the main symptoms being drowsiness, taste abnormality, and dry mouth.
The results of this study seem to justify the conclusion that azelastine hydrochloride exhibits an excellent effect against pruritus in dialysis patients and is a drug of high utility with a wide margin of safety.

緒言

透析患者に合併する皮膚癢痒症の発生機序は未だ明らかでなく、その治療法も抗ヒスタミン剤の投与をはじめ種々試みられているが、十分な効果が得られていないのが現状である。一方、azelastine hydrochloride は phthalazinone 誘導体の抗アレルギー剤で、ヒスタミン、ロイコトリエン等の化学伝達物質の遊離抑制作用とこれらに対する拮抗作用が知られている^{1,2)}。今回、透析患者に合併した皮膚癢痒症に対する azelastine hydrochloride の有効性と安全性について大阪市立大学泌尿器科学教室およびその関連施設で共同研究を行ったので報告する。

対象

表 1 に示す大阪市立大学泌尿器科学教室およびその関連施設で透析を受けている慢性腎不全患者のうち皮膚癢痒症、湿疹、皮膚炎のいずれかを有する透析患者 186 例を対象とした。その内訳は男子 119 例、女子 67 例であり、平均年齢は 55.9±12.0 歳 (mean±SD) であった。なお、対象となった患者背景の詳細を表 2 に示す。また、対象には肝障害を有する患者、妊娠またはその可能性のある患者、その他、担当医が本試験に不適当と判断した患者は含まれていない。

表 1 参加施設

大阪市立大学	岸本武利, 山上征二
大野記念病院	田中 寛, 竹垣嘉訓 (現大阪市立大学), 沢村 新 (現長姫病院), 吉本 充
白鷺病院	山川 真, 入谷純光 (現入谷医院)
柏原第 2 病院	河野俊明
阪和記念病院	武本佳昭 (現大阪市立大学), 土田健司
淀井病院	淀井省三
西出病院	西出 巖, 西川 治
公立忠岡病院	梅田 優
府中病院	西尾正一
PL 病院	川村正喜, 安達高久 (現八尾市立病院)
大野病院附属診療所	寺田隆久
染谷医院	染谷克己

方法

対象に azelastine hydrochloride 1 mg を 1 日 2 回 (2 mg/日)、朝食後および就寝前に経口投与した。投与期間は、原則として 8 週以上とし、無効例の判定は投与 4 週後に行った。なお、本剤の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる抗アレルギー剤をすでに投与されている症例に対しては、1 週間の導入期間 (washout 期間) を設けた。また、薬効評価に影響を及ぼすと考えられる抗アレルギー剤・抗ヒスタミン剤・ステロイド剤・その他抗ヒスタミン作用や止痒作用のある薬剤の新規使用は禁止した。

表 2 患者背景

項 目	内 訳	内 容
総症例数		186 例 (100%)
性別	男性	119 例 (64.0%)
	女性	67 例 (36.0%)
平均年齢		55.9±12.0 歳
診断名	皮膚癢痒症	171 例 (91.9%)
	湿疹	11 例 (5.9%)
	皮膚炎	5 例 (2.7%)
	その他	8 例 (4.3%)
平均罹病期間		594.5±730.5 日
合併症	なし	96 例 (51.6%)
	あり	90 例 (48.4%)
平均投与期間		53.9±11.4 日
前治療薬	なし	105 例 (56.5%)
	あり	81 例 (43.5%)
併用薬	なし	140 例 (75.3%)
	あり	46 例 (24.7%)
〈内訳〉	抗ヒスタミン剤内服	7 例 (3.8%)
	グリチロン製剤内服	8 例 (4.3%)
	ステロイド外用剤	11 例 (5.9%)
	その他外用剤	22 例 (11.3%)
	その他	15 例 (8.1%)

表 3 白取の癢痒の重症度基準

程 度	日 中 の 症 状	夜 間 の 症 状
4 激烈な痒み	いてもたってもいられない痒み。掻いてもおさまらずますます痒くなり仕事も勉強も手につかない。	痒くてほとんど眠れずしょっちゅう掻いているが掻くとますます痒みが強くなる。
3 中等度の痒み	かなり痒く人前でも掻く。痒みのためイライラし絶えず掻いている。	痒くて目が覚める。一掻きすると一応眠るが無意識のうちに眠りながら掻く。
2 軽度の痒み	時に手がいき軽く掻く程度で一応おさまり、あまり気にならない。	多少痒みはあるが掻けばおさまる。痒みのために目が覚めることはない。
1 軽微な痒み	時にむずむずするが特に掻かなくても我慢できる。	就寝時にわずかに痒いが特に意識して掻くほどではない。よく眠れる。
0 症状なし	ほとんどあるいは全く痒みを感じない。	ほとんどあるいは全く痒みを感じない。

本研究に際し行った観察項目

1. 臨床症状

かゆみの程度は表 3 に示すように白取の「癢痒重症度の基準」³⁾に準じて、5 段階に分類した。皮膚症状を有する症例に対しては、皮膚の状態を以下の 5 項目、色素沈着（紅斑・発赤など）、白皮、湿潤性、乾硬性、鱗屑（異常角質が付着した状態。カビ・フケ様物質の付着）でもって判断し、皮膚状態、部位、その面積から皮膚症状の程度を次の 5 段階で評価した。

4：高度，3：中等度，2：軽度，1：軽微，0：なし

2. 臨床項目

血液一般検査として赤血球数，白血球数，白血球分類(%)，血小板数，ヘモグロビン，ヘマトクリット値を，生化学検査として GOT, GPT, Al-P, 総ビリルビン，BUN, S-クレアチニン，尿酸，Na, K, Cl, Ca, Mg, P, PTH を投与開始前，4 週後，8 週後に測定した。

3. 効果判定の方法

症状から判断して，効果が発現したと思われる時期を確認し，症状が消失した場合，各症状の消失した観察日を記入した。また，「癢痒重症度の基準」に従い，投与開始時の癢痒スコアと比較して，評価時期ごとに下記の 5 段階で癢痒改善度を評価判定した。

1. 著明改善（スコアが 3 ランク以上の改善）
2. 中等度改善（スコアが 2 ランク以上の改善）
3. 軽度改善（スコアが 1 ランク以上の改善）
4. 不変（スコアが変化しないもの）

5. 悪化（スコアが悪化したもの）

結果

痒みに対する azelastine hydrochloride の効果は投与 1 週後より現れたが，その詳細については痒みの程度を日中，夜間，透析中に分けて azelastine hydrochloride の効果を週単位で図 1～3 に示す。なお症例数は表 2 に示すように皮膚癢痒症を合併した 171 例であった。図 1 に日中の痒みに対する効果の推移を示す。投与前には痒みが高度であった症例は全体の 7.2%であったが，徐々に減少し，投与 8 週後には 1.6%となった。投与前の痒みの程度が中等度，軽度，軽微もそれぞれ 33.8, 30.9, 28.1%であったが，中等度は投与後 1 週より減少しはじめ，8 週後には 4.8%となった。軽度は 26.2%とわずかに減少し，軽微は 34.1%と増加した。また，痒みのない症例が徐々に増え，8 週後には 33.3%となった。図 2，3 には夜間と透析中の痒みの推移を示す。痒みの程度は図 2 から明らかなように，夜間が最も強いが，azelastine hydrochloride の投与により，日中の場合と同様に痒みの程度が劇的に改善した。図 4 には皮膚癢痒症に対する azelastine hydrochloride の週別改善度を示す。投与 1 週後より著明改善 3.7%，中等度改善 8.0%，軽度改善 26.4%と認められ，投与初期より臨床効果の認められることがわかる。また，図 5 に示すように前治療薬の有無によって改善度に差が認められた。前治療薬があっても著明改善 6.2%，中等度改善 27.2%，軽度改善

図 1 皮膚症状推移 (皮膚痒痒症) —痒痒(日中)—

図 3 皮膚症状推移 (皮膚痒痒症) —痒痒(透析中)—

図 2 皮膚症状推移 (皮膚痒痒症) —痒痒(夜間)—

図 4 週別全般改善度 (皮膚痒痒症)

37.0%であり、中等度まででは前治療薬なしの方が改善度が高いが、軽度改善までをも含むと両者ともほぼ同等の改善効果となった。図 6 には併用薬の有無で比較したが、併用薬なしの方が有意に改善度が高かった。ただ、両者間に痒痒重症度に

差が認められなかったものの、罹病期間が、784.5日と併用薬なしの 550.2 日に比べて長かった。これが有意差を生じた原因と考えられる。

皮膚症状に対する azelastine hydrochloride の

図 5 患者背景別全般改善度(全体)一前治療の有無一

図 6 患者背景別全般改善度(全体)一併用薬の有無一

効果としては、色素沈着、白皮、鱗屑に関しては特に効果が得られなかったが、湿潤性および乾燥性に対しては図7、8に示すように、特に湿潤性の程度が週を追う毎に軽減された。

副作用および血液検査の異常を呈した症例は10例、11件(5.4%, 5.9%)であり、その内訳は眠気2例、味覚異常2例、口内異味感2例、口渴2例、GOT上昇1例、GPT上昇1例、ヘマトクリット値減少1例であった。副作用に関しては本剤によるものと思われるが、血液検査値の異常に関しては本剤の投与を継続したにもかかわらず、各異常は軽快した。

考察

透析患者が皮膚掻痒症を合併する頻度は63~85%と報告されており⁴⁻⁷⁾、数々の透析療法の進歩をもってしても未だ解決されず、これからも原因の追求、治療法の確立を急がねばならないものの一つである。このような皮膚掻痒症の原因としてヒスタミンが関与しているといわれてお

図 7 皮膚症状推移(皮膚掻痒症)一湿潤性一

図 8 皮膚症状推移(皮膚掻痒症)一乾燥性一

り^{8,9)}、その治療には抗ヒスタミン剤の内服が主として用いられてきた。最近、抗ヒスタミン作用の他に抗アレルギー作用を合わせもった抗アレルギー剤が皮膚科領域で使用されるようになってき

た^{10,11)}。本研究に使用した azelastine hydrochloride は塩基性抗アレルギー剤で従来の抗ヒスタミン剤の持つ単なる止痒効果以上のものが期待されている。今回の透析患者のなかで皮膚癢痒症をはじめ湿疹、皮膚炎を合併している 186 例に対する azelastine hydrochloride の臨床効果の検討では、投与 8 週後の最終全般改善度は著明改善 14.2%、中等度改善 29.0%、軽度改善 27.9%、不変 27.9%、悪化 1.1%であり、azelastine hydrochloride が透析患者の皮膚癢痒症に十分な臨床効果があるものと思われる。また、図 1～3 に示すように投与期間中の痒みの程度の推移を見ると臨床効果は第 1 週より認められ、7 週までは改善効果が期待できる。そのため投与初期で臨床効果が得られなくても、7 週までは投与を続けて効果を期待することが望ましい。なお、azelastine hydrochloride は主として肝排泄であり¹²⁾、腎不全患者に本研究と同量の 1 mg を 1 日 2 回 (2 mg/日)、1 週間投与した場合の血中濃度は健常者と同等との報告がある¹³⁾。また、azelastine hydrochloride の分子量は 418 であるが、血中では蛋白と結合しており、透析性はないと考えられる¹³⁾。以上より、azelastine hydrochloride の腎不全患者への長期投与に際しても蓄積性はないと考えられる。

併用薬に関しては外用剤、ステロイド外用剤、抗ヒスタミン剤の内服、外用剤、消炎鎮痛外用剤、グリチルリチン製剤等であり、詳細な検討は行えなかったが、併用薬のない方がそれぞれの改善度は良かった。今後、薬剤の併用の効果に関してはあらためて検討しなければならない。前治療薬がない場合の臨床効果は勿論のこと前治療薬がある場合でも十分に臨床効果が得られた。副作用に関しては通常認められるものであり、その頻度は 5.9%であり皮膚科領域で使用されている場合の頻度とほぼ同等であった^{10,11)}。

結語

皮膚癢痒症、湿疹、皮膚炎を合併した 186 例の透析患者に azelastine hydrochloride 2 mg/日を投与し、その臨床効果を検討した。投与 8 週後の最終全般改善度（軽度改善以上）は 71.1%であった。副作用は 5.9%に認められたが、特に問題とな

るようなものはなかった。azelastine hydrochloride は透析患者の皮膚癢痒症に優れた効果を示し、安全性も高く有用な薬剤と考えられる。

文献

- 1) 赤木正明, 見尾光庸, 田坂賢二, 木庭茂治: Azelastine の histamine 遊離抑制機序. 応用薬理 26: 191-198, 1993
- 2) 片山 敏, 角田 創, 佐久間義範, 甲斐広文, 片山幸一: Azelastine のロイコトリエン産生・遊離抑制作用およびロイコトリエン拮抗作用. Prog Med 6: 1173-1178, 1986
- 3) 白取 昭: Mequitazine (LM-209) による癢痒性皮膚疾患の治療効果. 西日皮膚 45: 470-473, 1983
- 4) 肥田野信, 荻原洋子: 腎と皮膚 (4) じん麻疹. 腎と透析 16: 146-150, 1984
- 5) Lubach D: Dermatologische Veraenderungen bei Patienten mit Langzeithaemodialyse. Hautarzt 31: 82-85, 1980
- 6) Blachley JD, Blankenship M, Menter A, Parker T, Knoch J: Uraemic pruritus: skin in divalention content and response to ultraviolet phototherapy. Am J Kidney Dis 5: 237-241, 1985
- 7) 洲脇正雄, 広畑 衛: 透析患者にみられる皮膚癢痒症一統計による観察一. 西日皮膚 49: 864-870, 1987
- 8) Matsumoto M, Ichimaru K, Horie A: Puritus and mast cell proliferation of the skin in end stage renal failure. Clin Nephrol 23: 285-288, 1985
- 9) Stockenhuber F, Kurz RW, Sertl K, Grimm G, Blacke P: Increased plasma histamine levels in uraemic pruritus. Clin Sci 79: 477-482, 1990
- 10) 幸野 健, 谷井 司, 石井正光, 北島淳一, 中川浩一, 小林裕美, 新藤季佐, 福田道夫, 八代典子, 谷口彰治, 加藤順子, 横川真弓, 吉岡啓子, 濱田稔夫: 塩酸アゼラスチン (アゼブチン®) の蕁麻疹, 湿疹, 皮膚炎, 皮膚癢痒症, 痒疹に対する有効性, 安全性と有用性に関する検討. 皮膚 34: 248-263, 1992
- 11) 大阪皮膚科専門医会 (会長: 田口 博): 癢痒性

- 皮膚疾患に対する塩酸アゼラスチン（アゼプチン®）の臨床評価。西日皮膚 54：584-594, 1992
- 12) Tatsumi K, Ou T, Yamada H, Yosimura H : Studies on metabolic fate of a new antiallergic agent, Azelastine (4-(p-chlorobenzyl)-2-[N-methylperhydroazepineyl-(4)] -1-(2H)-phthalazinone hydrochloride). Jpn J Pharmacol 30 : 37-48, 1980
- 13) 池谷直樹, 熊谷裕通, 山田雅仁, 菱田 明, 金子栄蔵, 古橋光義, 丸山行孝, 坂尾 正：透析患者の癢痒症における塩酸アゼラスチンの効果について。新薬と臨床 41：2543-2547, 1992