

蕁麻疹診療ガイドライン

秀 道広^{1,*} 森田栄伸^{2,**} 古川福実³ 塩原哲夫⁴ 相馬良直⁵ 亀好良一^{1,6}
三原祥嗣¹ 猪又直子⁷ 堀川達弥⁸ 矢上晶子⁹ 大路昌孝¹⁰ 幸野 健¹¹

第1章 蕁麻疹診療の概要

【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。そこで日本皮膚科学会は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ア版が作成された²⁾。本委員会は、それらのガイドラインを改訂し、診療上判断を必要とするいくつかの命題について evidence based medicine (EBM) に基づく推奨度を加え、その後国内外から発表された新しい知見を踏まえて広く臨床医が蕁麻疹の診療を行うための指針を作成した。本ガイドラインは、現時点における我が国の蕁麻疹の基本的、標準的治療の目安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。

【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。

【病態】

蕁麻疹では、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³⁾。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^{4)~6)}。一方、蕁麻疹にはI型アレルギー以外に機械的擦過を始めとする種々の物理的刺激や薬剤、運動、体温上昇などに対する過敏性によるもの、明らかな誘因なく自発的に膨疹が出現するものなどがあり、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）。

蕁麻疹の診療では、原因のすべてをひとつの内的あるいは外的因子に求めようとされることが多いが、実際には、ある種の過敏性の亢進（背景因子）に主として外因性で一過性の誘因が加わることで症状が出現すると考えられる。そのため、診療に際しては症例毎に検査ならびに治療における課題を明らかにする姿勢が大切である。

【診断】

蕁麻疹の特徴は個々の皮疹の一過性にある。それゆえ、痒みを伴う紅斑が24時間以内に出没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。

- 1) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学
 - 2) 島根大学医学部皮膚科学教室
 - 3) 和歌山医科大学皮膚科学
 - 4) 杏林大学医学部皮膚科学教室
 - 5) 聖マリアンナ医科大学皮膚科学
 - 6) かめよし皮ふ科・アレルギー科
 - 7) 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学
 - 8) 西神戸医療センター皮膚科
 - 9) 藤田保健衛生大学皮膚科
 - 10) 大路皮膚科医院
 - 11) 日本医科大学医学部皮膚科
- *：ガイドライン作成委員長
**：ガイドライン作成副委員長

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（豚肉，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），アンジオテンシン転換酵素（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）

これらの因子の多くは，複合的に病態形成に関与する。急性蕁麻疹では感冒などの急性感染症，慢性蕁麻疹ではしばしば上記の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，一般に上記の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，両者は必ずしも一対一に対応しない。そのため，実際の診療に当たっては，症例毎の病歴と蕁麻疹以外の身体症状などに留意し，もしこれらの因子の関与が疑われる場合には，膨疹出現の時間的關係と関与の程度についても併せて判断し，適宜必要な検査および対策を講ずることが大切である。

*：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。

また，蕁麻疹の発症機序，膨疹出現の誘因，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。そのため，今なお蕁麻疹には多くの病名と分類がある。本委員会では，臨床的実用性を重視して 2005 年に蕁麻疹全体を 3 グループ 13 の病型に分類したが，本ガイドラインではそれに一部修正を加え，表 2 に示す分類にもとづいて診療の要点を示す。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たり，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。

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もの。発症してからの期間が 1 カ

月以内のものを急性蕁麻疹，1 カ月以上経過したものを慢性蕁麻疹と呼ぶ。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^{4)~6)}。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が（表 1），いずれの因子も病態の全容を説明できるものではない。皮疹の形は様々で，多くは数十分から数時間以内に消退するが 2, 3 日持続する例もある。虫刺症，多形滲出性紅斑，結節性紅斑，薬疹，成人スティ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⁷⁾。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。

2) 慢性蕁麻疹：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

表2 蕁麻疹の主たる病型

- I. 特発性の蕁麻疹
 1. 急性蕁麻疹
 2. 慢性蕁麻疹
- II. 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）
 3. アレルギー性の蕁麻疹
 4. 食物依存性運動誘発アナフィラキシー
 5. 非アレルギー性の蕁麻疹
 6. アスピリン蕁麻疹（不耐症による蕁麻疹）
 7. 物理性蕁麻疹（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、振動蕁麻疹（振動血管性浮腫））
 8. コリン性蕁麻疹
 9. 接触蕁麻疹
- III. 血管性浮腫
 10. 特発性の血管性浮腫
 11. 外来物質起因性の血管性浮腫
 12. C1 エステラーゼ阻害因子（C1-esterase inhibitor：C1-INH）の低下による血管性浮腫（遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema：HAE）、自己免疫性血管性浮腫など）
- IV. 蕁麻疹関連疾患
 13. 蕁麻疹様血管炎
 14. 色素性蕁麻疹
 15. Schnitzler 症候群
 16. クリオピリン関連周期熱（CAPS：cryopyrin-associated periodic syndrome）

ることがある^{8) 9)}。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、治療期間は数週間～数カ月間以上に亘ることが多い。

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日のうち何度も出沒することもあり、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数時間以内に生じる。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¹⁰⁾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うち、概ね数%がこのタイプに該当する^{4)~6)}。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）¹¹⁾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、皮内テストなどの皮膚テスト、患者末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離試験、抗原特異的に結合する血清IgEの測定、および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で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^{12) 13)}。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¹⁴⁾。

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同定することはできない。造影剤の静脈注射や、豚肉、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^{14)~16)}。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¹⁷⁾。

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、振動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、振動蕁麻疹（誘発される皮疹が深部浮腫の場合は振動血管性浮腫）と呼ぶ。寒冷蕁麻疹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る。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¹⁸⁾。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¹⁹⁾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²⁰⁾。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。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、眼瞼、口唇に血管性浮腫を伴うこともある²¹⁾。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²²⁾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、発汗、体温上昇とは関連しない。

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。

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、通常の蕁麻疹と共通のものと、補体第1成分(C1)エステラーゼ阻害因子(C1-esterase inhibitor；C1-INH)の不全、アンジオテンシン転換酵素阻害薬の内服などの血管性浮腫に固有の機序によるものがある。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。なお、血管性浮腫はこれらの特徴のために他の蕁麻疹と別に扱われることもあるが、本ガイドラインでは広義の蕁麻疹の一型としてその治療指針を示した。

1) **特発性の血管性浮腫**：急性蕁麻疹、慢性蕁麻疹と同様、明らかな直接的誘因なく自発的に症状が出没する。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) **外来物質起因性の血管性浮腫**：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などが誘因となり得る。多くは原因物質への曝露後数時間以内に症状が出現するが、アンジオテンシン転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い²³⁾。また、内服を継続している間は症状が反復する。

3) **C1-INHの低下による血管性浮腫**：C1-INH 遺伝

子の異常 (hereditary angioedema ; HAE) あるいは後天的理由で C1-INH の機能が低下したために生じる。後天的には、C1-INH に対する自己抗体によるもの (自己免疫性血管性浮腫)、造血器系腫瘍に伴うもの、その他の全身性疾患により C1-INH が消耗されるために生じるものがある。本症では C1-INH 活性低下、C3 正常、C4 低下を示すのが特徴である。さらに、HAE では C1q が正常、後天的な C1-INH の消耗によるものは C1q が低下していることにより病型を区別することができる²⁴⁾。なお、いずれの場合も自発的に症状が出現するが、歯科治療、外傷、感染、疲労、ストレスなどが誘因となることもある。

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^{25) 26)}。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、色素性蕁麻疹について診断的価値がある。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²⁷⁾。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：慢性蕁麻疹、間欠熱、関節痛 (関節炎)、骨痛などを生じる。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 の増加を伴うことを特徴とする²⁶⁾。

4) クリオピリン関連週期性症候群 (CAPS : cryopyrin-associated periodic syndrome) : 明らかな感染や自己抗体の関与がないにもかかわらず、発熱や倦怠感、関節痛などの炎症症状と蕁麻疹様の皮疹の出現を繰り返す。cryopyrin 蛋白の遺伝子 (CIAS1) の異常に起因し、NFκB が恒常的に活性化された状態が続く。IL-1β の産生が亢進する。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蕁麻疹、小児期より発熱、倦怠感、関節痛などを伴う Muckle-Wells 症候群、さらにそれらの症状が新生児に発症し、より

重篤で腎障害や難聴などの神経症状も伴う CINCA (chronic infantile neurological cutaneous articular syndrome) がある²⁸⁾。いずれも慢性蕁麻疹に似た多形の皮疹が出現するが、多くの場合、痒みを伴わない。最も軽症型である家族性寒冷蕁麻疹の皮疹は全身が低温に晒されることで現れるが、重症型では絶えず皮疹が出現する。

【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 3)。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 C1, エビデンスレベル IV) や一般的生化学検査等を行うべきでない (CQ2-1, 2-2 : 推奨度 C1, エビデンスレベル V)。

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することができる。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、末梢血からのヒスタミン遊離試験、皮膚テスト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、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」²⁹⁾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³⁰⁾。コリン性蕁麻疹では、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^{15) 30)}。

血管性浮腫では、C3、C4 および C1-INH を測定することにより C1-INH 不全によるものを診断できる (【診断】の項参照)。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

表3 蕁麻疹の病型と検査

病型	検査
特発性の蕁麻疹	増悪・背景因子の検索 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。 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常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。
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、CAP-RAST 法などによる特異的 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（病歴から判断する）
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。
血管性浮腫	病型の確定、原因・増悪・背景因子の検索 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。
蕁麻疹様血管炎	病型の確定 血液検査（CRP 上昇、補体低下、末梢白血球数増加など）と皮疹部の生検による血管炎の確認
色素性蕁麻疹	病型の確定 皮疹部の擦過（ダリエ徴候） 皮疹部の生検によるマスト細胞の過剰な集簇の確認
Schnitzler 症候群	病型の確定 血液検査（CRP の上昇、血清中のモノクローナルな IgM の上昇、末梢白血球数増加）、皮疹部の生検による血管炎の確認（全例に認められる訳ではない）
CAPS	病型の確定 血液検査（CRP・SAA の上昇、末梢白血球数増加）、皮疹部の生検による血管炎の確認（全例に認められる訳ではない）、クリオピリン遺伝子（CIAS1）の解析

症候群は皮疹以外の熱発、関節痛といった臨床症状、および血液中のモノクローナルな IgM、CRP、白血球数の増加などを確認することにより診断する²⁶⁾。

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、SAA の上昇などに基づいて診断する。クリオピリン遺伝子（CIAS1）の異常を同定できれば診断は確定する²⁸⁾。

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に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性の自己抗体は、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により検出することができる³¹⁾。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。

【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。すなわち、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。一方後者では、明らかな原因を特定することが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疹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、特発性のものは特発性の蕁麻疹に、薬剤性のものは皮疹を誘発可能な蕁麻疹に準ずる。C1-INH の低下による血管性浮腫の場合は個々の症例の事情を踏まえて判断する。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、多くの場合は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十分に考慮することが大切である。

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種

類を問わず基本的治療薬である。ただし、上述した様にその意義と効果の大きさは病型毎に異なるので、治療に際してはその点を踏まえて実施することが大切である。我が国では、第1世代、第2世代で各々10以上の抗ヒスタミン薬が市販されているが、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³²⁾が第一選択薬として推奨される（推奨度B）。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4）。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。

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（CQ3：推奨度C2, エビデンスレベルII~IV）。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（CQ4：推奨度C1, エビデンスレベルVI）。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：現在、妊婦に対する抗ヒスタミン薬の安全性は十分確立しているとは言えない。しかし、薬物治療の必要性が有害事象によ

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。

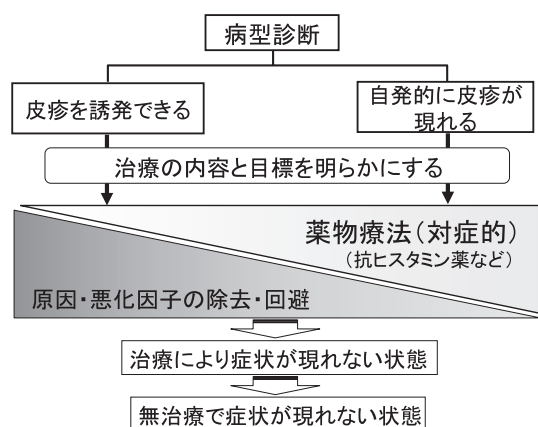


表4 抗ヒスタミン薬に抵抗する蕁麻疹の重症度と治療薬追加のめやす

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
6	ショックないしそれに準ずる症状	必須	レベル 4 以下までの症状の制御
5	社会生活ができない	高い	
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	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
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		
		ない～低い	治療薬の漸減～中止

蕁麻疹の症状は、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。

るデメリットの可能性を上回る場合は、鼻アレルギー診療ガイドライン(2009年版)³³⁾に記載されているオーストラリア基準およびアメリカFDA基準を参照にし、動物実験で胎児および新生児への影響がなく、また相対的に妊婦への使用経験が長いまたは多い、クロルフェニラミン(オーストラリア基準A, FDA基準B)、ロラタジン(オーストラリア基準B1, FDA基準B)、セチリジン塩酸塩(オーストラリア基準B2, FDA基準B)等を用いることが望ましい(CQ5-1:推奨度B~C1, エビデンスレベルII~VI)。

また、抗ヒスタミン薬はいずれも母乳へ移行し得る³⁴⁾ ³⁵⁾ので、内服による治療が必要な場合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(CQ5-2:推奨度C1, エビデンスレベルV)。

2. 原因・悪化因子への対処

蕁麻疹の症状は、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は重要である。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という姿勢も大切である。

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場合がある。ただしこれらの治療法の多くは未だ試験段階にあり、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(CQ17, 21)。

4. 病型別の治療指針

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、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³⁶⁾があるが、慢性蕁麻疹と同様、長期的予後に関する有用性は確立していない。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、できる限り短期間にとどめる(CQ6: 推奨度C1, エビデンスレベルIV)。

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。また、通常用量で効果が不十分であった場合は、添付文書に従って内服量を増加することで高い効果が得られることもある(CQ8: 推奨度B~C1, エビデンスレベルII, V)。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を感じられる場合は、内服時間を変更することで解決できることもある。その他、適宜図3に示した補助的治療薬を追加しても良い。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が得られることがある(CQ9: 推奨度C1~C2, エビデンスレベルII, III, V, VI)。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に、プレドニゾロン換算量で15mg/日まで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(CQ10: 推奨度C2, エビデンスレベルVI)。そのため、ステロイドの使用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行われることが大切である。特に、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。

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、シクロスポリン(CQ11-1: 推奨度B, エビデンスレベルII)、その他の免疫学的治療(CQ11-2: 推

図2 特発性の蕁麻疹の治療手順

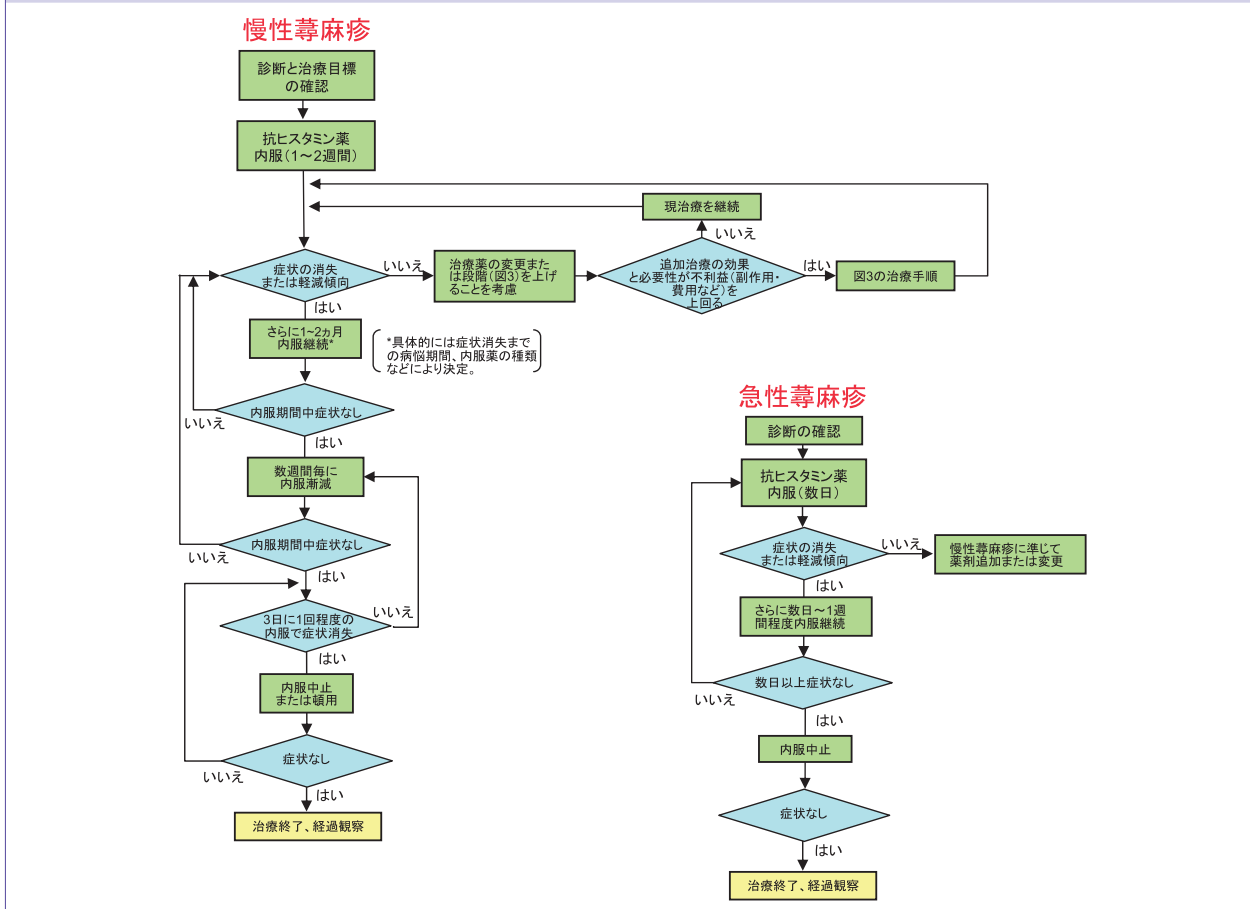
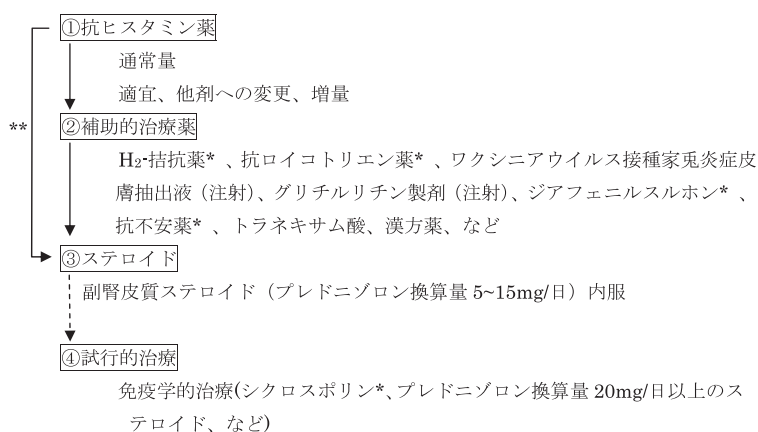


図3 特発性の蕁麻疹に対する薬物治療手順

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高いステップのものから順次減量、中止する。

*：蕁麻疹に対する健康保険適応は未承認

**：速やかに症状の軽減を図ることが必要な場合



奨度 C1, エビデンスレベル V)を考慮しても良い。ただし、これらの治療も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療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、ならびにデメ

リット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

状態とともに、各薬剤の必要性を吟味することも大切である。

(2) **薬剤内服期間**：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 (CQ12：推奨度 B, エビデンスレベル II) 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、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、週に2～3回程度、1回に出現する膨疹の数が数個以内の程度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2)。

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。ただし、薬物治療により抗原に対する過敏性そのものを改善したり、予防的に薬剤を内服することにより完全に症状出現を防ぐことはできない。

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 (CQ13：推奨度 A, エビデンスレベル V)。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、「AHA 心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン 2005」^[10]、「食物アレルギーによるアナフィラキシー学校対応マニュアル 小中学校編 (日本学校保健会発行)」^[37]を参照する。ハチアレルギーについては、精製ハチ抗原による減感作療法の有効性が報告されている^[39]が、その他の抗原による減感作療法の有効性についてはいずれも未だ試験的段階にある^{[39] [40]}。

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^[14]。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確立していない。

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。消炎、鎮痛が必要な場合は、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性が高い (CQ14：推奨度 B, エビデンスレベル V)。

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い。治療の中心は抗ヒスタミン薬の内服となることが多い。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、遅延性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。

(i) **機械性蕁麻疹**：薬物治療の効果はおしなべて低いことが多いが、抗ヒスタミン薬の効果には個人差が見られることがあり、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 (CQ15：推奨度 B, エビデンスレベル III)。ヒスタミンH₂受容体拮抗薬の併

用については、有効とする報告と無効とする報告がある^{41) 42)}。耐性誘導については、長波紫外線が有効との報告がある⁴³⁾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。(CQ16：推奨度 B, エビデンスレベル II, III) 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 (CQ17：推奨度 C1, エビデンスレベル V)。

(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 (CQ18：推奨度 B, エビデンスレベル III)。また、閾値前後の少量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)。シクロスポリン内服、血漿交換などの免疫学的治療の有効例の報告がある (CQ19：推奨度 C1, エビデンスレベル V)。

(iv) **温熱蕁麻疹**：抗ヒスタミン薬、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬、繰り返す温熱による耐性誘導について、各々有効性を示す報告がある^{44)~47)}。

(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⁴⁸⁾が、多くの報告では否定的である⁴⁹⁾。

(vi) **遅延性圧蕁麻疹**：抗ヒスタミン薬は無効であることが多く、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¹⁹⁾。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が報告されている⁵⁰⁾。

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 (CQ20：推奨度 B, エビデンスレベル II)。また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 (CQ21：推奨度 C1, エビデンスレベル V)。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²¹⁾。

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、皮疹は毎日新生しないので、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、抗ヒスタミン薬 (CQ22：推奨度 B, エビデンスレベル IV) の他にトラネキサム酸の有効性が報告されている (CQ23：推奨度 B, エビデンスレベル II)。しかし、遺伝性血管性浮腫の急性発作に抗ヒスタミン薬は無効で、喉頭浮腫による気道閉塞の危険がある場合は C1-INH の点滴静注が必要である (CQ24：推奨度 A, エビデンスレベル II)。

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) **外来物質起因性の血管性浮腫**：原因薬剤の中止が最も大切である。アンジオテンシン転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。

iii) **C1-INH の低下による血管性浮腫**：造血系疾患などの原因疾患がある場合はその疾患の治療を優先する。遺伝的に C1-INH 活性が低下し、症状出現を繰り返す場合はトラネキサム酸、ダナゾールの内服を継続する。

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²⁵⁾。

12) **色素性蕁麻疹**：膨疹の程度が大きければ適宜抗ヒスタミン薬を内服させる²⁷⁾。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⁵¹⁾。

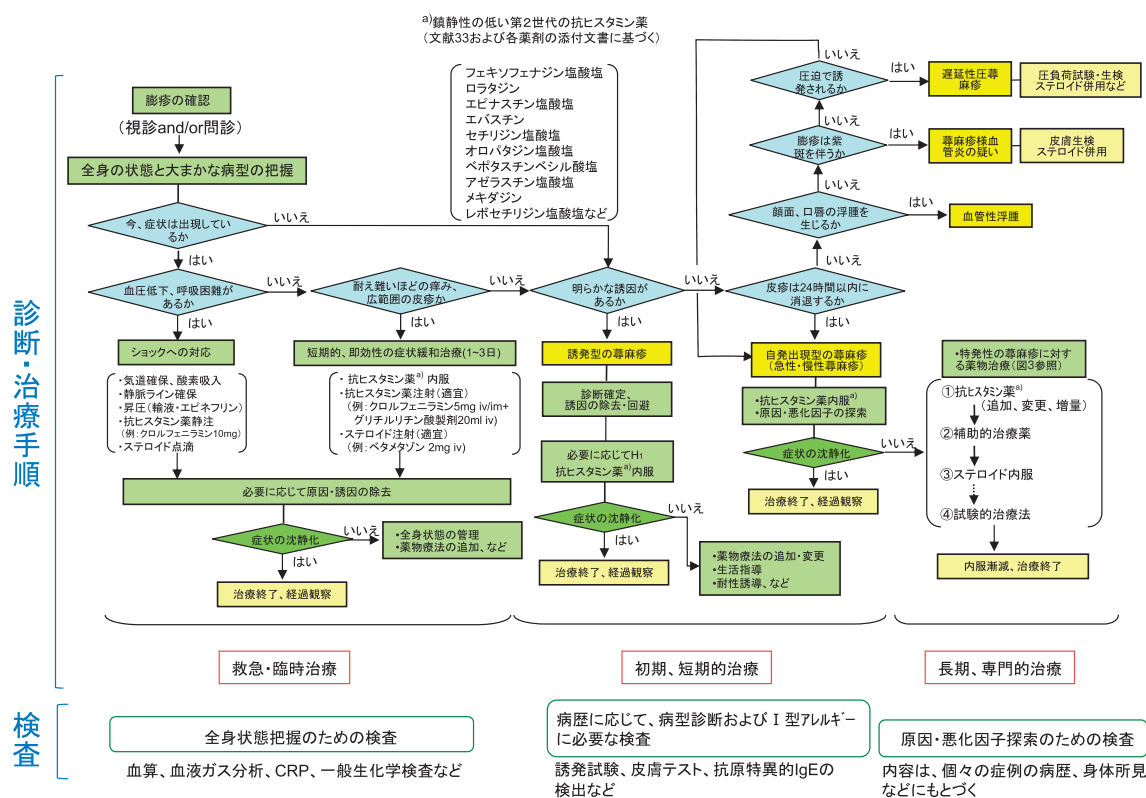
13) **Schnitzler 症候群**：一般に抗ヒスタミン薬は無効。ステロイドで症状が緩和された例が多く報告されている⁵²⁾。近年、アナキンラ (IL-1 受容体拮抗薬) の有効性が報告されている⁵³⁾。

14) **CAPS (Cryopyrin associated periodic syndrome)**：現在我が国で保険適応のある薬剤に有効性は認められていない。近年、IL-1β の作用を阻害する薬剤としてアナキンラ⁵⁴⁾、リロナセプト (可溶性 IL-1 受容体結合蛋白)⁵⁵⁾、カナキヌマブ (抗 IL-1β モノクローナル抗体)⁵⁶⁾ の有効性が報告されている。

【予後】

毎日ないし毎日の様に出現する特発性の蕁麻疹は、

図4 蕁麻疹の診断・治療手順の概要



日常生活に支障を来すほどに重篤化し、著しい生活の質（QOL）の低下をもたらすことがあるが、一般に生命予後は良い。一方、特定の刺激ないし負荷により皮疹が誘発される刺激誘発型の蕁麻疹では、アナフィラキシーショック、気道浮腫による窒息により死に至ることがあるので注意が必要である。また、蕁麻疹以外に身体症状がなく、家族内同症も認められない場合は、単に蕁麻疹が難治であるということを以て他の疾患の合併を示す根拠とはならない。しかし、表1に示すように感染、疲労・ストレスなどは蕁麻疹の悪化因子となることが多いため、何らかの基礎疾患がこれらを増強することで蕁麻疹を悪化させる可能性について考慮しておくことは大切である。

蕁麻疹の長期予後については、主として特発性の蕁麻疹についていくつかの検討があるが、その程度には報告者により大きな開きがある⁵⁷⁾。そのため、現時点では治療介入による病悩期間の短縮効果、および無治療で経過した場合の治癒率、平均的病悩期間等を定量的に示すことはできない。また、発症後数年間以上経過した慢性蕁麻疹の場合は、通常量以下の抗ヒスタミン薬を内服することにより生活に支障のない状態を維

持することを以てゴールと考えるべきことも多い。いずれにせよ、いかにして患者への負担を少なく治癒ないしゴールに至るかは、個々の症例における臨床的課題である。

【診療手順】

図4に、本ガイドラインで示した蕁麻疹の診療手順の概要を示す。

【結語】

蕁麻疹は、その病型と重症度により必要とする診療内容が異なる。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、多くの症例が最終的には治癒に至り得るという点で蕁麻疹は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、そのための標準的道筋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。

文献

- 1) 秀 道広, ほか: 蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン. 日皮会誌, 115: 703-715, 2005
- 2) 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 http://www.jaanet.org/guideline/06_jinma/index.html
- 3) 亀好良一, 秀 道広. 膨疹とその形成機序. 最新皮膚科学大系 3, pp186-195, 中山書店, 2002
- 4) 田中稔彦, 亀好良一, 秀 道広. アレルギー, 55: 134-139, 2006
- 5) Champion RH. Urticaria: then and now. *Br J Dermatol*, 119: 427-436, 1988
- 6) Nettis E, et al. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 148: 501-506, 2003
- 7) 秀 道広. 慢性蕁麻疹: 原因究明の手がかりは? *MB Derma*, 101: 31-37, 2005
- 8) 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, 2: 95-99, 2004
- 9) Hide M, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med*, 328: 1599-1604, 1993
- 10) 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. 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. 日本蘇生協議会監修. 中山書店, 東京, 2006
- 11) 矢上 健: OAS に関与する交差反応性抗原の特徴. 医学のあゆみ, 209: 143-146, 2004.
- 12) 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, 66 (増): 39-43, 2003
- 13) 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, 56: 451-456, 2007.
- 14) 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*, 35: 461-466, 2005
- 15) 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, 14: 45-55, 2007
- 16) 秀 道広. 2004 年私の仮説 6 慢性蕁麻疹はなぜ続く・私はこう考える一連鎖反応閾値説. 日皮会誌, 114: 2021-2026, 2004
- 17) 谷口正美, 榎原博樹. 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, 14: 14-22, 2007
- 18) 森田栄伸. 物理性蕁麻疹. 最新皮膚科学体系 3, pp218-227, 中山書店, 東京, 2002
- 19) 森桶 聡ほか. 遅延性圧蕁麻疹. 皮膚病診療, 31: 25-28, 2009
- 20) 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, 28: 145-151, 2009
- 21) Lawrence CM, et al. Cholinergic urticaria with associated angio-oedema. *Br J Dermatol*, 103: 543-550, 1981
- 22) Mihara S, Hide M. Adrenergic urticaria in a patient with cholinergic urticaria. *Br J Dermatol*, 158: 629-631, 2008
- 23) Sabroe RA, Black AK. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angio-oedema. *Br J Dermatol*, 136: 153-158, 1997
- 24) 山田伸夫. 血管性浮腫. 最新皮膚科学体系 3, pp247-226, 中山書店, 東京, 2002
- 25) Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 23: 201-216, 2002
- 26) 小豆澤宏明, 片山一朗. 症候としての蕁麻疹—膠原病と症候群—. *MB Derma*, 105: 7-13, 2005
- 27) 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, 5: 17-20, 2007
- 28) 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, 46: 395-401, 2006
- 29) 海老澤元宏ほか. 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 2008. http://www.jaanet.org/guideline/05_syoku/data/allergy_sinryo_tebiki2008.pdf
- 30) 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, 58: 760-765, 2009
- 31) 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, 58 (増): 66-71, 2004
- 32) 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, 71: 3-6, 2009
- 33) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—2009 年版 (改訂第 6 版) ライフ・サイエンス, 東京, 2008
 - 34) 相馬良直. 抗アレルギー薬使用上の注意点. *MB Derma*, 88: 96-100, 2004
 - 35) Lucas BD Jr, et al. Terfenadine pharmacokinetics in breast milk in lactating women. *Clin Pharmacol Ther*, 57: 398-402, 1995
 - 36) Zuberbier T, et al. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol*, 76: 295-297, 1996
 - 37) 日本学校保健会. 食物アレルギーによるアナフィラキシー学校対応マニュアル <http://www.iscb.net/JSPACI/i-download.html>
 - 38) 平田博国, 福田 健. アレルゲン免疫療法の意義と施行法: ハチ・アレルギー. *アレルギー*, 57: 491-498, 2008
 - 39) Rolland JM, Drew AC, O'Hehir RE. Advances in development of hypoallergenic latex immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 5: 544-551, 2005
 - 40) 伊藤浩明. 食物アレルギー診療のエンドポイント. *アレルギー*, 58: 1557-1566, 2009
 - 41) Matthews CN, et al. The effect of H1 and H2 histamine antagonists on symptomatic dermatographism. *Br J Dermatol*, 101: 57-61, 1979
 - 42) 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*, 129: 575-579, 1993
 - 43) Borzova E, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermatographism: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 59: 752-757, 2008
 - 44) Koro O, et al. Release of prostaglandin D2 and histamine in a case of localized heat urticaria, and effect of treatments. *Br J Dermatol*, 115: 721-728, 1986
 - 45) Baba T, et al. Immediate-type heat urticaria: report of a case and study of plasma histamine release. *Br J Dermatol*, 138: 326-328, 1998
 - 46) Leigh IM, Ramsay CA. Localized heat urticaria treated by inducing tolerance to heat. *Br J Dermatol*, 92: 191-194, 1975
 - 47) Higgins EM, Friedmann PS. Clinical report and investigation of a patient with localized heat urticaria. *Acta Derm Venereol*, 71: 434-436, 1991
 - 48) Frances AM, Fiorenza G, Frances RJ. Aquagenic urticaria: report of a case. *Allergy Asthma Proc*, 25: 195-197, 2004
 - 49) Luong KV, Nguyen LT. Aquagenic urticaria: report of a case and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 80: 483-485, 1998
 - 50) Nettis E, et al. 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*, 155: 1279-1282, 2006.
 - 51) Czarnetzki BM, et al. Phototherapy of urticaria pigmentosa: clinical response and changes of cutaneous reactivity, histamine and chemotactic leukotrienes. *Arch Dermatol Res*, 277: 105-113, 1985.
 - 52) Lipsker D, et al. The Schnitzler syndrome. Four new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 80: 37-44, 2001
 - 53) Eiling E, et al. The Schnitzler syndrome: chronic urticaria and monoclonal gammopathy—an autoinflammatory syndrome? *J Dtsch Dermatol Ges*, 6: 626-631, 2008
 - 54) Hawkins PN, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med*, 348: 2583-2584, 2003
 - 55) Hoffman HM. Riloncept for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Expert Opin Biol Ther*, 519-531, 2009
 - 56) Lachmann HJ, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*, 360: 2416-2425, 2009
 - 57) 秀 道広. 慢性蕁麻疹はいつ治るのか? EBM 皮膚疾患の治療 2008-2009, 宮地良樹・幸野 健編, pp48-52, 2008, 中外医学社, 東京

第 II 章 蕁麻疹の EBM

第 II 章では, 第 I 章のガイドライン本文では示し切れなかった内容も含めて臨床的に重要と考えられる 24 命題 (臨床設問) (計 34 項目) に関するエビデンスレベルと推奨度を示した. これらのレベル判定は, 皮膚悪性腫瘍治療ガイドライン¹⁾に示された基準に従い, さらに蕁麻疹診療における臨床的有用性を考慮して行った. 第 1 部では CQs に対する推奨文, 推奨度, および

それらの解説を示し、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(第2部, p1366~参照)、構造化抄録に含まれない文献については解説文直後に掲載した文献番号に、各々対応する。

文 献

- 1) 斎田俊明ほか. 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン. 日皮会誌, 117: 1855-1925, 2007

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
 CQ2: 蕁麻疹に一般的生化学検査等は必要か
 (構造化抄録リスト 1-1, 1-2)

CQ2-1: 急性蕁麻疹に検査は必要か

CQ2-2: 慢性蕁麻疹に検査は必要か

II. 治療

1. 外用療法

- CQ3: ステロイド外用薬は蕁麻疹の治療に有用か
 CQ4: 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. 妊産婦の治療

- CQ5: 妊婦・授乳婦に抗ヒスタミン薬を使用して良いか
 CQ5-1: 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 2-2)
 CQ5-2: 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)

3. 急性蕁麻疹の治療

- CQ6: 急性蕁麻疹にステロイドは有効か
 CQ7: 急性蕁麻疹に抗生物質は有効か

4. 慢性蕁麻疹の治療

- CQ8: 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 2-4)
 CQ9: 慢性蕁麻疹に抗ヒスタミン薬と補助的治療薬の併用は有効か
 CQ9-1: 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)
 CQ9-2: 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)
 CQ9-3: 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)
 CQ9-4: 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)
 CQ9-5: 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
 (構造化抄録リスト 3-5)
 CQ9-6: 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)
 CQ9-7: 慢性蕁麻疹に漢方薬の併用は有効か
 CQ9-8: 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)
 CQ10: 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
 CQ11: 慢性蕁麻疹の治療に免疫学的治療は有効か
 CQ11-1: 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)
 CQ11-2: 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)
 CQ12: 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. アナフィラキシーショックへの対処
- CQ13: アナフィラキシーショックに伴う蕁麻疹にアドレナリンとステロイドは必要か
- #### 6. アスピリン蕁麻疹の治療
- CQ14: 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)
- #### 7. 物理性蕁麻疹の治療
- CQ15: 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)
 CQ16: 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)
 CQ17: 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)

CQ18：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)

CQ19：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 6-5)

8. コリン性蕁麻疹の治療

CQ20：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)

CQ21：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

9. 血管性浮腫の治療

CQ22：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)

CQ23：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)

CQ24：遺伝性血管性浮腫の急性発作に C1-INH の点滴静注は有効か
(構造化抄録リスト 8-4)

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：C1, エビデンスレベル IV

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。よって病歴から I 型アレルギーの関与が疑われる場合は、詳細な問診に基づき、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。しかし、それ以外の場合、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り症状が消失する多くの蕁麻疹や、特定の物理的刺激に対して現れる蕁麻疹に対して、抗原のスクリーニングを目的とした網羅的な I 型アレルギーの検査を行うべきではない^{1)~8)}。

文献

- 1) Czarnetzki BM: Diagnosis. *Urticaria*. Berlin: Springer, 1986; 122-133.
- 2) Grattan C, Powell S, Humphreys F: Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema, 2001; 144: 708-14.
- 3) Zuberbier T, Greaves MW, Juhlin L, et al: Definition, classification, and routine diagnosis of urticaria: a consensus report, *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2001; 6: 123-7.
- 4) Société Française de Dermatologie: Consensus Conference: management of chronic urticaria, Wednesday 8 January 2003. Institut Pasteur-Paris, France, Recommendations (short version), *Eur J Dermatol*, 2003; 13: 385-92.
- 5) 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.
- 6) 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: 1116-23.
- 7) Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI): BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema, *Clin Exp Allergy*, 2007; 37: 631-50.
- 8) 亀好良一：慢性蕁麻疹に検査は必要か？, 宮地良樹, 幸野 健：EBM 皮膚疾患の治療, 東京, 中外医学社：2008; 57-62.

CQ2：蕁麻疹に一般的生化学検査等は必要か

CQ2-1：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生化学検査を行っても良い。

推奨度：C1, エビデンスレベル V

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^{1)~3)}、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⁴⁾もある。そのため、特に発熱、リンパ節腫脹などの感染徴候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

- 1) Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A: Urticaria and infections, *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2009; 5: 10.
- 2) Mortureux P, Léauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann V, Lamireau T, Sarlangue J, Taïeb A: Acute urticaria in infancy and early childhood, *Arch Dermatol*, 1998; 134: 319-323.
- 3) Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G: The etiology of different forms of urticaria in childhood, *Pediatr Dermatol*, 2004; 21: 102-108.
- 4) 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.

(上記の他、構造化抄録リスト 1-1, 1-2 を参照)

CQ2-2：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：C1, エビデンスレベル V

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明確なエビデンスはない¹⁾。

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³⁾。ただし、個々の症例レベルではピロリ菌陽性患者における除菌治療後、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、病態に関与する背景因子、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（構造化抄録リスト 1-2⁸⁾）。また、抗甲状腺抗体陽性患者においては、甲状腺機能異常がなくも甲状腺ホルモンや抗甲状腺ホルモン薬が有効な例があることが知られている（構造化抄録リスト 1-2⁴⁾）。そのため、英国のガイドライン⁴⁾では、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、甲状腺機能検査が挙げられている。

文 献

- 1) 亀好良一：慢性蕁麻疹に検査は必要か？宮地良樹，幸野 健：EBM 皮膚疾患の治療，東京，中外医学社，2008；57-62.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

(上記の他、構造化抄録リスト 1-1, 1-2 を参照)

II. 治療

1. 外用療法

CQ3：ステロイド外用薬は蕁麻疹の治療に有用か

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：C2, エビデンスレベル II~IV

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バタゾール (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¹⁾。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¹⁾。この他, 26 人の圧蕁麻疹患者にプロピオン酸クロバタゾール (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²⁾。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

- 1) Narasimha SK, Srinivas CR, Mathew AC: Effect of topical corticosteroid application frequency on histamine-induced wheals, *Int J Dermatol*, 2005; 44: 425-427.
- 2) 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: 353-6.

CQ4：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：C1, エビデンスレベル VI

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プラセボとの比較が困難で, 蕁麻疹の痒みに有効であることを示すレベルの高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おり^{1)~4)}, また既に出現している膨疹の痒みを速やかに軽減させるための他の適当な治療法もない。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

- 1) Henz BM, Zuberbier T, Monroe E. Urticaria therapy. In: Urticaria. Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E. eds. *Urticaria*, Berlin Heidelberg New York:Springer, 1998; 161-181.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

2. 妊産婦の治療

CQ5：妊婦・授乳婦に抗ヒスタミン薬を使用して良いか

CQ5-1：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：B-C1, エビデンスレベル II～VI

解説：1997年のメタアナリシスでは、妊娠初期に抗ヒスタミン薬を投与された場合に児に奇形が出現する相対危険度は0.76で、安全に使用できるとされている¹⁾。また妊娠初期にヒドロキシジンまたはセチリジンの投与を受けたそれぞれ53名と39名を対照群と比較したところ、妊娠・出産の経過、児の状態などに有意の差はなかったとの報告もある²⁾。妊婦のロラタジンの使用が尿道下裂のリスクを高めるのではないかという指摘もあったが、2008年のメタアナリシスでは有意な相関は認められなかった³⁾。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。しかし、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、2010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。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。具体的にはガイドライン本文 (p1345-1346) を参照のこと。(構造化抄録リスト2-2)

QC5-2：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：C1, エビデンスレベル V

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%³⁾。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すレベルよりはるかに低い¹⁾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⁴⁾。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

文献は構造化抄録リスト2-3を参照。

3. 急性蕁麻疹の治療

QC6：急性蕁麻疹にステロイドは有用か

推奨文：体表の30%以上が掻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良い。

推奨度：C1, エビデンスレベル IV

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¹⁾。さらに治療開始後治癒に至るまでの日数についても、無治療の急性蕁麻疹患者109例に対し、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50mg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報告²⁾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の報告がある。ただし、この検討ではいずれの群も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く、蕁麻疹の症状が抑制されたとしてもステロイドの投与が長引けば様々な副作用が出現する可能性は高まる。そのためステロイドの使用は重症、難治例に限定し、できるだけ短期間に留めることが望ましい。また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、効果が得られても数日毎に減量できない場合は投与が長期におよぶ可能性が高いため、効果と副作用のバランスを十分勘案して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

- 1) Pollack CV Jr, Romano TJ: Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone. *Ann Emerg Med*, 1995; 26: 547-51.
- 2) Zuberbier T: Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol*, 1996; 76: 295-7.

CQ7：急性蕁麻疹に抗生物質は有用か

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、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：C1, エビデンスレベル V

解説：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^{1) 2)}。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^{2)~4)}。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^{2) 5)}、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⁵⁾。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

- 1) Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A: Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2009; 5: 10.
- 2) 多田譲二：微生物と蕁麻疹, *MB Derma*, 2002; 64: 72-75.
- 3) 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.
- 4) Schuller DE, Elvey SM: Acute urticaria associated with streptococcal infection, *Pediatrics*, 1980; 65: 592-6.
- 5) 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

CQ8：慢性蕁麻疹に抗ヒスタミン薬の増量は有用か

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：B~C1, エビデンスレベル II, V

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 10mg 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 20mg への増量の有効性を示した報告¹⁾がある一方、セチリジンを 30mg 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³⁾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、2009 年にヨーロッパ (EAACI) から発表された蕁麻疹の治療ガイドライン⁵⁾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おり、その後レボセチリジン、デスロラタジン (我が国では未承認)²⁾等の増量効果が報告されている。また、我が国では塩酸エピナスチンの増量効果を示した症例集積研究がある⁴⁾。今後、これらの結果が他の抗ヒスタミン薬にまで敷衍化できるかということも含めた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の高さも考慮すると、当面、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。

文 献

- 1)~4) は構造化抄録リスト 2-4 を参照
- 5) Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al: EAACI/GA² LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria, *Allergy*, 2009; 64: 1427-1443.

CQ9：慢性蕁麻疹に抗ヒスタミン薬と補助的治療薬の併用は有効か

CQ9-1：慢性蕁麻疹に H₂ 拮抗薬の併用は有用か

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：C1, エビデンスレベル II

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^{1) 2) 4)}と、併用の効果はないという報告^{3) 5) 6)}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。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

CQ9-2：慢性蕁麻疹に抗ロイコトリエン薬の併用は有用か

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、特に自己血清皮内テスト陽性例、アスピリン蕁麻疹合併例などには、抗ヒスタミン薬と抗ロイコトリエン薬の併用は試みても良い。

推奨度：C1, エビデンスレベル II

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）²⁾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）がある³⁾。また、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）⁵⁾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）⁴⁾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）もある⁶⁾。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⁶⁾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⁷⁾もある。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

2)～6) は構造化抄録リスト 3-2 を参照

7) 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; 1607-1614.

CQ9-3：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：C1, エビデンスレベル III

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がある^{1) 2)}。なお、ジアフェニルフ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

文献は構造化抄録リスト 3-3 を参照

CQ9-4：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難治例に限り試みても良い。

推奨度：C1, エビデンスレベル V

解説：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と抗ヒスタミン薬単独の治療効果を検証した報告はないが、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。また本治療法は我が国では古くから行われており、また費用と安全性も考慮し、抗ヒスタミン薬で効果不十分な場合には試みても良いと考えられる。(構造化抄録リスト 3-4)

CQ9-5：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：C1, エビデンスレベル II

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っ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¹⁾。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レベルの低いエビデンスがある^{2)~4)}。

文 献

文献は構造化抄録リスト 3-5 を参照

CQ9-6：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もよい。

推奨度：C1, エビデンスレベル V

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¹⁾。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²⁾。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

文献は構造化抄録リスト 3-6 を参照

CQ9-7：慢性蕁麻疹に漢方薬の併用は有用か

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もよい。

推奨度：C1~C2, エビデンスレベル V~VI

解説：慢性蕁麻疹の漢方薬による治療については、有効性を示唆する多数の症例報告や専門家の意見^{1)~4)}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 2010 (<http://www.jsom.or.jp/medical/ebm/er/index.html#anchor16>)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

- 1) 夏秋 優：慢性蕁麻疹に対する漢方治療, *MB Derma*, 2005; 105: 42-46.
- 2) 小林裕美：蕁麻疹, 水野修一：漢方内科学, 京都, メディカルユーコン：2007; 704-705.
- 3) 二宮文乃：蕁麻疹, 皮膚疾患の漢方治療, 東京, 源草社：2008; 139-146.
- 4) 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一、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.

CQ9-8: 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もよい。

推奨度: C1, エビデンスレベル V

解説: 心理テストで高得点を示した慢性蕁麻疹に対し、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¹⁾。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²⁾。

文献

文献は構造化抄録リスト 3-7 を参照

CQ10: 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

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: C2, エビデンスレベル VI

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 15mg/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¹⁾、逆に蕁麻疹を遷延化させやすいとの専門家の意見²⁾もある。また、長期ステロイド内服は骨粗鬆症や糖尿病などの副作用を誘発しやすく、英国³⁾、ヨーロッパ⁴⁾のガイドラインでは、一部の例外を除き慢性蕁麻疹に対する長期的なステロイドの内服は推奨されていない。よって、ステロイドを使用する場合は患者の QOL も考慮し、ある程度まで皮疹が抑制できれば減量・中止し、抗ヒスタミン薬を中心とした内服治療により症状のコントロールを図ることが望ましい。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。これらの治療は、ステロイドの使い方に精通した医師により、蕁麻疹の症状の程度、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

- 1) 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?, *MBDerma*, 2009; 160: 25-32.
- 2) 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.
- 3) Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema, *Clin Exp Allergy*, 2007; 37: 631-50.
- 4) Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al: EAACI/GA² LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria, *Allergy*, 2009; 64: 1427-1443.

CQ11: 慢性蕁麻疹の治療に免疫学的治療は有効か

CQ11-1: 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、ステロイド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: B, エビデンスレベル II

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¹⁾、および 40 例を対象とした症例集積研究²⁾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³⁾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³⁾。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が記載され、前 2 者では消化器症状、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、特にその適応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

CQ11-2：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、抗 IgE 抗体（オマリズマブ）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：C1, エビデンスレベル V

解説文：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、いずれも症例報告、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。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。

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 0.4g/kg を 5 日間投与し、10 例中 9 例で有効であったとの報告²⁾、免疫グロブリン 0.15g/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¹⁾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³⁾。(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¹⁾。(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¹⁾、同陰性患者 2 例²⁾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³⁾。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。(構造化抄録リスト 4-5)

シクロフォスファミド：経口¹⁾、静注²⁾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がある。(構造化抄録リスト 4-8)

オマリズマブ：難治性自己免疫性蕁麻疹患者 12 例を対象にオマリズマブ治療を行い、7 例で完全寛解、4 例で改善、1 例で無効であったとの報告がある²⁾。(構造化抄録リスト 4-9)

文 献

対応する各治療法に関する構造化抄録リストを参照

CQ12：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：B, エビデンスレベル II

解説：特発性の蕁麻疹は、自発的に膨疹が出没することを特徴とし、症状消失後しばらくは病勢が持続していることが多い。そのため、薬物治療により症状出現が消失してもしばらく治療を継続することが必要である。

抗ヒスタミン薬の内服により症状が消失、またはほぼ消失した慢性蕁麻疹に、その後さらに予防的に内服を継続する場合と、いったん内服を中止し、症状が出現した場合にのみ対症的に内服する場合の予後の比較としては、デスロラタジン(8 週間)¹⁾ (ロラタジンの体内代謝物。我が国では未承認)、エピナスチン (4 週間)²⁾、エバスチン (1~3 カ月)³⁾ の各薬剤を用いた検討があり、臨床的または QOL の点で予防的内服の有効性が裏付けられている。

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 (第 1 章図 2)。

文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.

5. アナフィラキシーショックへの対処

QC13: アナフィラキシーショックに伴う蕁麻疹にアドレナリンとステロイドは必要か

推奨文: アナフィラキシーショックは生死に関わる疾患であるという性質上, 治療アプローチに関するランダム化比較試験はほとんど行われていない. しかしながら, アドレナリンとステロイドは臨床的コンセンサスに基づいて広く使われており, その治療効果は期待できる.

推奨度: A (アドレナリン) B (ステロイド), エビデンスレベル V

解説: 経験的に, 以下の投与方法が推奨されている.

1) アドレナリン投与方法: 全身症状 (低血圧, 気道腫脹, 呼吸困難) を呈する患者には早期にアドレナリンを筋肉内投与 (特に大腿部) することが望ましい. なお皮下投与より筋肉内投与の方が早く吸収され最高血中濃度の達成も早い^{1) 2)}. 症状が改善しない場合は, 筋肉内投与量 0.2~0.5mg を 15 分~20 分ごとに繰り返し投与する. アナフィラキシーが重篤の場合³⁾は, アドレナリン (10,000 倍希釈液) 0.1mg を 5 分かけてゆっくりと静脈内投与する. なお, アドレナリンを投与する場合は, 過量投与を防止するため, 慎重に全身の状態をモニタリングすることが必要である^{4) 5)}.

2) ステロイドの投与方法: 治療初期には高用量の副腎皮質ステロイドを持続投与する. なお, 効果は少なくとも 4~6 時間遅れて発現する.

文献

- 1) Simons FE, Gu X, Simons KJ: Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection,

J Allergy Clin Immunol, 2001; 108: 871-873.

- 2) Simons FE, Chan ES, Gu X, Simons KJ: Epinephrine for the out-of-hospital (first-aid) treatment of anaphylaxis in infants: is the ampule/syringe/needle method practical?, *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 108: 1040-1044.
- 3) Brown SG, Blackman KE, Stenlake V, Heddler RJ: Insect sting anaphylaxis; volume resuscitation, *Emerg Med J*, 2004; 21: 149-154.
- 4) Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction?, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2004; 4: 285-290.
- 5) Pumphrey RS: Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions, *Clin Exp Allergy*, 2000; 30: 1144-1150.

6. アスピリン蕁麻疹の治療

QC14: 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: B, エビデンスレベル V

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^{1)~23)} 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%^{3) 5) 10) 13)}, メロキシカム 4.38~33%^{8) 9) 16) 22) 23)}, エトドラク 53.3%⁸⁾, 塩酸チアラミド 21.4%⁸⁾であった. また, アセトアミノフェン (別名 paracetamol) は COX2 選択性は低いが負荷試験陽性率が 0~38.5%^{2) 6) 8)}と比較的低い. ただし, 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

文献は構造化抄録リスト 5-1 を参照

7. 物理性の蕁麻疹の治療

CQ15：機械性蕁麻疹に抗ヒスタミン薬の変更は有用か

推奨文：機械性蕁麻疹に対して抗ヒスタミン薬の内服は効果を期待し得る。なお、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してもよい。

推奨度：B, エビデンスレベル III

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^{1)~3)}が、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へ変更しても良い^{4)~7)}。

文 献

文献は構造化抄録リスト 6-1 を参照

CQ16：寒冷蕁麻疹に抗ヒスタミン薬は有用か

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。なお、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：B, エビデンスレベル II, III

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^{1)~3)}。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⁴⁾。また、デスロラタジン(ロラタジンの体内代謝物。我が国では未承認)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¹⁾。

文 献

1)~3) は構造化抄録リスト 6-2 を参照

4) Weinstein ME, Wolff AH, Bielory L: Efficacy and tolerability of second- and third-generation antihistamines in the treatment of acquired cold urticaria: a meta-

analysis, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010; 104: 518-522.

CQ17：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の下で試みてもよい。

推奨度：C1, エビデンスレベル V

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^{1) 2)}。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¹⁾。

文 献

文献は構造化抄録リスト 6-3 を参照

CQ18：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：B, エビデンスレベル III

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^{1)~3)}。しかし、軽症例では有効率が高いものの重症例では無効なことが多い。

文 献

文献は構造化抄録リスト 6-4 を参照

CQ19：日光蕁麻疹に対し免疫学的治療は有効か

推奨文：日光蕁麻疹に対して高用量免疫グロブリン、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得るが、費用、安全性等を考慮すると、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：C1, エビデンスレベル V

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用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があり^{1)~4)}、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 150 mg/隔週投与が有効であったとする 1 症例の報告があ

る⁵⁾。一方、シクロスポリンでは4.5mg/kgの内服が有効であった症例⁶⁾と5mg/kgの内服でも無効であった症例⁷⁾の報告があり、血漿交換についても有効例と無効例の報告がある⁷⁾。いずれにせよ、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

文献は構造化抄録リスト6-5を参照

8. コリン性蕁麻疹の治療

CQ20：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：B, エビデンスレベル II

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。

文 献

文献は構造化抄録リスト7-1を参照

CQ21：コリン性蕁麻疹患者に積極的に汗を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、積極的に汗をかくようにすることは試みて良い。

推奨度：C1, エビデンスレベル V

解説：コリン性蕁麻疹患者では発汗障害を伴うことがあり、その場合は積極的に運動負荷を行い発汗障害が軽快すると、しばしば蕁麻疹の症状も改善する。ただし、汗をかかせようとして急に激しい運動をさせると全身性にコリン性蕁麻疹を生じ、症例によっては意識障害を起こすこともあるので、運動負荷をかける場合は徐々に量を増やすことが望ましい。

文 献

- 1) 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.

- 2) 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.

9. 血管性浮腫の治療

CQ22：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、特に蕁麻疹を伴う場合は抗ヒスタミン薬の内服は効果を期待し得る。

推奨度：B, エビデンスレベル IV

解説：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、後方視的かつ非比較試験の1編のみの検討があり、有効と判定されている⁶⁾。なおこの報告では特発性の血管性浮腫の86% (254/294例)で抗ヒスタミン薬の有効性が示されたが、蕁麻疹を伴わない特発性の血管性浮腫に限るとその有効性は約60%に低下する。

文 献

文献は構造化抄録リスト8-1を参照

CQ23：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：B, エビデンスレベル II

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¹⁾、非比較試験が4編^{4) 7) 13)}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

文献は構造化抄録リスト8-3を参照

CQ24：遺伝性血管性浮腫の急性発作にC1-INHの点滴静注は有効か

推奨文：遺伝性血管性浮腫の急性発作に対してC1-INH静注は有効である。

推奨度：A, エビデンスレベル II

解説：遺伝性血管性浮腫の急性発作に対するC1-

INH 静注の効果は、2つの二重盲検ランダム化比較試験にて検討されている^{1) 2)}。いずれの検討でも C1-INH 投与群では効果発現までの時間、及び症状消失までの時間が有意に短縮しており、その有効性は高い。ただし、その効果は投与量に依存し、投与量が少ないと十分な効果が期待できない¹⁾。そのため、十分な効果を得るためには個々の症例の重症度や治療への反応性などによって適宜投与量を調整することが必要である⁸⁾。

文 献

- 1), 2) は構造化抄録リスト 8-4 を参照
- 8) 補体研究会. 遺伝性血管性浮腫のガイドライン 2010.
<http://square.umin.ac.jp/compl/HAE/HAE.html>

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。文献検索は特に断りのない限り PubMed と医学中央雑誌を使用し、適宜 Chochlan Library からも検索した。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) の形式に従ったが、検査に関する文献は一部その形になっていないものもある。また基本的には 2010 年 4 月までに電子化されたデータベースに掲載された文献を検討し、一部は 2010 年 9 月まで検索を更新した。

本委員会では、これらの文献をできる限り詳細に検討したが、なお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、一部の文献では構造化が未完成なまま残されているが、本ガイドラインの今回の改訂における各 CQ の推奨度、およびエビデンス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、本ガイドラインの次回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：妊婦による抗ヒスタミン薬の使用

- 2-3：授乳婦による抗ヒスタミン薬の使用
- 2-4：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 受容体拮抗薬による治療
- 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ホンによる治療
- 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の治療

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：慢性蕁麻疹のワー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 COX2 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

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
- 8-4：遺伝性血管性浮腫の急性発作に対する C1-INH 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)

構造化抄録を作成した文献の検索方法と考察

1：蕁麻疹の検査

1-1：感染症

方法：蕁麻疹と感染症との関係について、2010年10月の時点で医学中央雑誌、Cochrane library、Pub-Medにデータベース化されている文献を検索した。

国内文献では医学中央雑誌（1983～2010）にて症例報告、ランダム化比較試験、比較研究、メタアナリシスでフィルターをかけて蕁麻疹＋感染症で検索したところ386件が該当し、さらに原著論文のフィルターをかけると162件が抽出された。また、蕁麻疹＋アニサキスで検索すると14件が該当した。これらの文献の中には、ヘリコバクターピロリ（*H. pylori*）菌、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* 菌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* 菌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2件が該当した^{1) 3)}。なお、10例以上の症例を対象として一般的な感染症状と蕁麻疹との関連を検討したものは1件²⁾のみであった。

さらにCochran library およびPubMedにてurticaria＋infectionで検索すると、各々33件、937件が抽出された。PubMedの937件について個々に調べると、蕁麻疹と *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、旋毛虫などと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5未満であった。そこで、PubMedの上記検索式にpylori, anisakis, hepatitis virus Cを掛けて絞り込み検索すると各々94件、68件、42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5件、3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* 菌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⁷⁾のみが該当した。Cochran 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。

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^{1) 8)}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10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⁷⁾があり、他に文献1, 3, 4, 8, 10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6では関連なし、文献9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^{11) 13)}および慢性蕁麻疹¹²⁾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法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10では *H. pylori* 菌感染による胃の炎症程度と蕁麻疹の症状の程度の相関性が報告され、文献7では *H. pylori* 菌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、そのために一般的な方法はなく、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と考えられる。

文 献

- 1) 下山 克：慢性じんま疹，日本臨床，2005；63：317-319.
- 2) 宮田義久：急性感染性蕁麻疹の10例，臨皮，2002；56：492-494.
- 3) 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.
- 4) 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, 2002.
- 5) Baskan EB, Turker T, Gulen 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.
- 6) Cribier BJ, Santinelli Frederic, Schmitt C, Stoll-keller F, Grosshans E: Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection, *Arch Dermatol* 1999; 135: 1335-1339.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Kanazawa K, Yaoita H, Tsuda F, Okamoto H: Hepatitis C virus infection in patients with urticaria, *J Am Acad Dermatol*, 1996; 35: 195-198.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Del Pozo MD, Audicana M, Diez JM, et al: Anisakis

simplex, a relevant etiologic factor in acute urticaria, *Allergy*, 1997; 52: 576-579.

1-2：一般臨床検査・甲状腺自己免疫

方法：Pub Med と医学中央雑誌を使用した。

Pub Med で urticaria AND laboratory (limits : humans) により検索したところ 434 件が抽出され、これに systematic review をかけたところ 7 件が該当した。このうち、蕁麻疹、血管浮腫における臨床検査の systematic review は 1 件 (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 (3) : 409-16.) あり、その中には 29 件の文献が収録されていた。今回の目的に合う文献としては、そのうちの 10 件程度が該当すると考えられる。なお urticaria AND laboratory (limits : humans) により抽出された文献リストでは、これ以降に発表されたもので目的に合う文献は見つけれなかった。

また、以前より甲状腺自己免疫と慢性蕁麻疹の関連が知られているが、上記で検索した文献中にはこの方面の文献は含まれていなかった。そこで、改めて urticaria AND thyroid autoimmunity (limits : humans) という検索式で調べたところ 42 件が抽出された。次に、これに systematic review, clinical trial をかけたが有効な絞り込みはできなかったため、比較的多数例について検査結果を検討した 7 文献について内容を検討したところ、5 文献^{4)~8)}が目的に合致する内容であった。

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 FcεRI (limits : humans) という検索式で調べたところ 54 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は未だ一般臨床検査とはなり得ていないため、今回はこれらの文献の調査、評価までは至っていない。

医学中央雑誌では、蕁麻疹に検査(文献 411 件)、肝機能 (29 件)、補体 (111 件)、甲状腺 (16 件)、CRP (34 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が見つからなかった。そこで個別の論文タイトル、および必要に応じて論文内容を検討し、50 例以上を対象としてかつ目的に合致した文献として 1 件を見出した²⁾。

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 3 文献^{1)~3)}を選んで評価した。Kozel ら¹⁾の論文は「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」をテーマとし、片山²⁾は「急性蕁麻疹と慢性蕁麻疹の臨床検査値の違い」、Toubi ら³⁾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」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^{4) 6)~8)}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⁵⁾。

考察：検査を扱う論文は、治療と異なり目的、方法も実に多様であり、エビデンスレベルの判断が非常にむずかしい。特に一般臨床検査を扱った臨床研究は、それぞれ全く異なるテーマのもとに行われており、これらをどのようにまとめるかが今後の課題であろう。少なくとも、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存在しない。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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，2000; 62: 766-771.
- 3) Toubi E, Kessel A, Avshovich N, et al: Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients, *Allergy*, 2004; 59: 869-873.
- 4) Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J: Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity, *Arch Dermatol*, 1983; 119: 636-640.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.

- 8) Verneuil L, Leconte C, Ballet JJ, et al: A ssociation between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients, *Dermatology*, 2004; 208: 98-103.

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：PubMed と医学中央雑誌について検索した。PubMed では、検索式[acute urticaria treatment AND (antihistamines OR histamine H1 antagonists)]で検索した。医学中央雑誌においては、蕁麻疹—治療—抗ヒスタミン薬を掛け合わせて検索した。

結果：PubMed では 199 件が該当した。Randomized controlled study (RCT) OR clinical trials でフィルターをかけたところ 99 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^{1)~5)}は抗ヒスタミン薬（いずれもジフェンヒドラミン）単独と、抗ヒスタミン薬にヒスタミン H2 受容体拮抗薬（シメジチジン、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^{7) 8)}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 6 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るが、純粋に急性蕁麻疹についての臨床試験は見出すことはできなかった。

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。また、自発的に膨疹が出現する点で急性蕁麻疹と類似性の高い慢性蕁麻疹では、第二抗ヒスタミン薬の有効性を示す多くの臨床試験がある⁹⁾。

文 献

- 1) Moscati R, Moore G: Comparison of cimetidine and diphenhydramine in the treatment of acute urticaria, *Ann Emerg Med*, 1990; 19: 12-5.
- 2) Runge J, Martinez J, Caravati E, Williamson S, Hartsell S: Histamine antagonists in the treatment of acute allergic reactions, *Ann Emerg Med*, 1992; 21: 237-42.
- 3) Pontasch M, White L, Bradford J: Oral agents in the management of urticaria: patient perception of effectiveness and level of satisfaction with treatment. *Ann Pharmacother*, 1993; 27: 730-1.
- 4) Watson N, Weiss E, Harter P: Famotidine in the treatment of acute urticaria, *Clin Exp Dermatol*, 2000; 25: 186-9.
- 5) Lin R, Curry A, Pesola G, et al: Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists, *Ann Emerg Med*, 2000; 36: 462-8.
- 6) Simons F: Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 107: 703-6.
- 7) Pollack CJ, Romano T: Outpatient management of acute urticaria: the role of prednisone, *Ann Emerg Med*, 1995; 26: 547-51.
- 8) Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz B: Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness, *Acta Derm Venereol*, 1996; 76: 295-7.
- 9) Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, et al: EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy*, 2009; 64: 1427-43.

2-2：妊婦による抗ヒスタミン薬の使用

方法：2010年4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1,553文献が抽出された。この結果を“English, Clinical trial, Meta-Analysis, Practice

Guideline, Randomized Controlled Trial (RCT), Humans”で絞込みをして得られた125文献から目的にあう6文献^{1)~6)}を抽出した。Cochrane libraryから検索式“antihistamines AND pregnancy”を用いて検索された6文献から目的にあう2文献^{5) 6)}を抽出した。

邦文の文献については、医学中央雑誌のウェブ版で検索が可能な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、目的にあ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、すべての論文で有意の危険性は示されていない。

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

- 1) Seto A, Einarson T, Koren G: Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis, *Am J Perinatol*, 1997; 14: 119-124.
- 2) 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.
- 3) Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G: Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis, *Drug Saf*, 2008; 31: 775-788.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.

2-3：授乳婦による抗ヒスタミン薬の使用

方法：2010年4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 lactaion”を用いて107文献，“antihistamines AND breast feeding”を用いて43文献，“antihistamines AND breast milk”を用いて62文献が抽出された。この中から目的に合う4文献^{1)~4)}を抽出した。Cochrane libraryから検索式“antihistamines AND lactaion”，“antihistamines AND breast feeding”，“antihistamines AND breast milk”を用いて検索したが、ヒットした文献はなかった。

邦文の文献については、医学中央雑誌のウェブ版で検索が可能な1983年以降を検索した。検索式は「抗ヒスタミン薬 and 授乳」を用いたところ67文献が抽出されたが、目的にあ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2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

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.

- 4) Spencer JP, Gonzalez III LS, Barnhart DJ: Medications in the breast-feeding mother, *Am Fam Physician*, 2001; 64: 119–126.

2-4：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、2010年9月、Cochrane library, Pubmed および医学中央雑誌ウェブ版(1983年～2010)で検索した。Cochrane libraryで検索式 urticaria and histamine H1 antagonists, clinical trials で検索すると218文献が抽出された。このうち目的に合致するものは2件^{1,2)}のみであった。Pubmedで“Urticaria”[MeSH] AND “Histamine H1 Antagonists/administration and dosage”[Mesh] で検索すると111件が抽出された。このうち増量効果についての報告は3件^{1~3)}のみであった。医学中央雑誌ウェブ版では、(蕁麻疹) and (抗ヒスタミン薬 or 抗アレルギー薬 or ヒスタミン H1 受容体拮抗薬)で検索したところ1,153件が抽出され、さらにその結果を(増量)で絞り込むと11件が抽出された。そのうち3件が蕁麻疹または蕁麻疹を含むそう痒性皮膚疾患を対象した臨床研究であり、さらに、目的に合致する情報が記載されていたのはその中の1件であった⁴⁾。

結果：文献1ではセチリジンを通常量の2倍に、文献2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3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4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。

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1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い。他の薬剤についての研究報告はなく、文献的には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1, 2, 4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

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

3: 慢性蕁麻疹の補助的治療薬

3-1: 慢性蕁麻疹のH₂受容体拮抗薬による治療

方法: 2010年8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 cimetidine”を用いて107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H₂拮抗薬の併用の効果を調査した比較試験に10件が該当した。さらにPubMedから検索式“urticaria AND H1 AND H2”を用いて152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H₂拮抗薬の併用の効果を調査した文献で重複しないもの1件を追加した。Cochrane libraryで同様の検索式で追加される文献はなかった。このうち英文で記載されたRCTは上記6件であった。

結果: 併用が有意に効果ありとする文献3件^{1) 2) 4)}, 有意差なしとする文献3件^{3) 5) 6)}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

- 1) Monroe EW, Cohen SH, Kalbfleisch J, et al: Combined H1 and H2 antihistamine therapy in chronic urticaria, *Arch Dermatol*, 1981; 117: 404-7.
- 2) 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: 81-8.
- 3) 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 urticaria, *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 95: 685-93.
- 4) Paul E, Bödeker RH: Treatment of chronic urticaria with terfenadine and ranitidine. A randomized double-blind study in 45 patients, *Eur J Clin Pharmacol*, 1986; 31: 277-80.
- 5) Commens CA, Greaves MW: Cimetidine in chronic idiopathic urticaria: a randomized double-blind study, *Br J Dermatol*, 1978; 99: 675-9.
- 6) Cook LJ, Shuster S: Lack of effect of cimetidine in chronic-idiopathic urticaria, *Acta Derm Venereol*, 1983; 63: 265-7.

3-2: 慢性蕁麻疹の抗ロイコトリエン薬による治療

方法: 2010年8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 montelukast”を用いて54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5件が該当した。さらにPubMedから検索式“urticaria AND leukotriene antagonist”を用いて29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1件報告されており、合計6件の報告が該当した。Cochrane libraryで同様の検索式で追加される文献はなかった。

結果: 併用が有意に効果ありとする文献4件^{1) 2) 4) 5)}, 有意差なしとする文献2件^{3) 6)}であった。

考察: H₁拮抗薬と抗ロイコトリエン薬の併用が効果ありとする文献となしとする文献が各々複数存在し、併用がH₁拮抗薬単独に比較して効果が勝るとする

根拠は弱い。

文 献

- 1) Wan KS: Efficacy of leukotriene receptor antagonist with an anti-H1 receptor antagonist for treatment of chronic idiopathic urticaria, *J Dermatolog Treat*, 2009; 20: 194-7.
- 2) 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: 1401-7.
- 3) 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: 619-25.
- 4) 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: 484-8.
- 5) 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: 134-8.
- 6) 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: 134-40.

3-3：慢性蕁麻疹のジアフェニルスルホンによる治療

方法：2010年8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63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に2件が該当した。Cochrane libraryで同様の検索式で追加される文献はなかった。

結果：RCTにて検討した文献が1件¹⁾、オープン試験が1件²⁾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

効果があるとする根拠は弱い、難治性例には試みてよい。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.

3-4：慢性蕁麻疹のグリチルリチン製剤による治療

方法：2010年8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 glycyrrhizin”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グリチルリチン酸製剤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なかった。医学中央雑誌から検索式“蕁麻疹とグリチロン”を用いて3文献が、“蕁麻疹と強力ネオミノファーゲン”を用いて9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。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の3件を併せて、合計4件を解析した。

結果：RCTにて検討した文献はなかった。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^{1)~3)}。

考察：グリチルリチン製剤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

- 1) 旗持 淳, 植木 等: 湿疹・蕁麻疹におけるグリチロン錠2号の使用経験, *MINOPHAGEN MEDICAL RE-*

VIEW, 1989; 34: 289-295.

- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

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：2010年8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 neurotropin”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なかった。医学中央雑誌から検索式“蕁麻疹とノイロトロピン”を用いて3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物の併用の効果を調査した試験に1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物の効果を検討した9文献を加えて10件を収集した。このうちRCTにて検討した1件、および10例以上の慢性蕁麻疹の症例集積研究3件を解析した。

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¹⁾。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^{2)~4)}。

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

- 1) 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: 552-9.
- 2) 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: 379-86.
- 3) 佐久間満里子, 飯島茂子, 星野 稔, 堀内早苗, 内藤瑋

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: 289-93.

- 4) 増子倫樹, 池田和人, 山口茂光, 永井 透, 丸山友裕, 山崎龍彦, 河井一浩, 田中正明, 奥田長三郎, 坂本ふみ子, 小林聰也, 斎藤昭雄：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：2010年3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1文献¹⁾が抽出された。また, PubMedから, 同じ検索式を用いて92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39文献が得られたが, 目的にあう文献は2報^{1) 2)}あり, そのうち1報はCochrane libraryから抽出された文献と同一であった。邦文の文献については, 医学中央雑誌のウェブ版で可能な1983年以降を検索した。検索式「蕁麻疹 and Tranexamic Acid (TH)/トランサミン (AL) or トラネキサム酸 (AL)」を用いたところ19文献が抽出された。このうち3文献は急性蕁麻疹に関連した論文として抽出した。目的に合う文献はなかった。

結果：抽出された2編のうち1編¹⁾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²⁾は抗ヒスタミン薬やステロイドに抵抗性を示す慢性蕁麻疹に対して, 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とする症例集積研究であり, 抗ヒスタミン薬の併用方法については詳細な情報は記載されていない。

考察：現段階では, トラネキサム酸を抗ヒスタミン薬と併用する方が有効であるとする十分な根拠があるとはいえないが, 今後その適応や具体的な投与方法について検証する必要がある。

文 献

- 1) Laurberg G: Tranexamic acid (Cyklokapron) in chronic urticaria: a double-blind study, *Acta Derm Venereol*, 57: 369-370, 1977.
- 2) 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*, 152: 384-389, 2010.

3-7：慢性蕁麻疹の抗不安薬の治療

方法：2010年4月にCochrane Libraryで“urticaria AND antianxiety agents or drugs”で検索したが該当する論文は検出されなかった。次にPub Medで検索式“chronic urticaria AND antianxiety drugs”を用いて検索すると15の文献が抽出されたため、[Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial]で絞り込みをして4文献を抽出した。“chronic urticaria and antidepressants”でも同様に検索したが同じ文献が抽出された。しかしこれらの文献はいずれも抗うつ作用を持つdoxepinの効果をプラセボまたは他の抗ヒスタミン薬と比較検討したもので、目的に合致するものではなかった。そこでさらに2010年9月までに報告されている論文について、PubMedで検索式“chronic urticaria, psychotropics”を用いて検索したところ、上記2文献が抽出された。

Cochrane Libraryで同様の検索式で追加される文献はなかった。医中誌では、“蕁麻疹と抗不安薬”で検索したが目的にあう文献はなかった。

結果：抗ヒスタミン薬に抗不安薬の併用が効果ありとする文献は1件であった。この他、症例報告レベルの文献が1件あった。

考察：慢性蕁麻疹への抗不安薬の併用は、心理テストで高得点を示す難治例に限り試みてよい。

文 献

- 1) Hashiro M, Ymatodani Y: A combination therapy of psychotropic drugs and antihistaminics or antiallergics in patients with chronic urticaria, *J Dermatol Sci*, 1996; 11: 209-213.
- 2) Hashiro M: Psychosomatic treatment of a case of chronic urticaria, *J Dermatol*, 1995; 22: 686-689.

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：2010年4月検索を行った。Cochrane Libraryで検索式Urticaria AND Cyclosporinで検索したところ、13件が抽出され、このうち慢性蕁麻疹のclinical trialは11件であった。PubmedではUrticaria [MESH] AND cyclosporine [MESH]で、36件が抽出され、Limits: clinical trialで8件に絞られた。これらのうち、症例対照研究が上記5件、そのうち3件が二重盲検ランダム化対照試験であった。医学中央雑誌では、慢性蕁麻疹/AL and (Cyclosporin/TH or シクロスポリン/AL)の検索で16件が抽出され、このうち症例報告が2件のみで症例集積研究や対照研究はなかった。

結果：採択した5件は、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1,3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2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4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5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用性が報告されている。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、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

- 1) Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, et al: Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria, *Br J Dermatol*, 2000; 143: 365-372.
- 2) 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.
- 3) Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P; Neo-I-30 Study Group: Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55: 705-709.
- 4) Baskan EB, Tunali S, Turker T, Saricaoglu H: Comparison of short- and long-term cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria, *J Dermatolog Treat*, 2004; 15: 164-168.
- 5) 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.

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、2010 年 4 月、検索式 urticaria AND immunoglobulins, intravenous 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 12 件が抽出されたが、RCT はなく、臨床研究は 5 件で、症例集積研究は 3 例であった。医学中央雑誌では、慢性蕁麻疹/AL and ("Intravenous Immunoglobulins" /TH or IVIG/AL) 検索を行い 2 件が抽出されたが、目的に合う文献はなかった。

考察：慢性蕁麻疹に対し、免疫グロブリン静注が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

- 1) Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, et al: Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria, *Eur Ann Allergy Clin Immunol*,

2007; 39: 237-242.

- 2) O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, et al: Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria, *Br J Dermatol*, 1998; 138: 101-106.
- 3) Asero R: Are IVIG for chronic unremitting urticaria effective?, *Allergy*, 2000; 55: 1099-1101.

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、2010 年 4 月、検索式 urticaria AND plasmapheresis 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 54 件が抽出されたが、目的に合致する文献は 2 件で RCT はなく、該当した 2 件は症例集積研究および症例報告各 1 件のみであった。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) にて検索を行い 7 件が抽出されたが、目的に合致する文献は 1 件で症例報告であった。

考察：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 1, 3 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 2 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、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

- 1) Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW: Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria, *Lancet*, 1992; 339: 1078-1080.
- 2) Jiang X, Lu M, Ying Y, Feng J, Ye Y: A case report of double-filtration plasmapheresis for the resolution of refractory chronic urticaria, *Ther Apher Dial*, 2008; 12: 505-508.
- 3) 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, *臨皮*, 2007; 61: 1017-1020.

4-4：慢性蕁麻疹のワファリンによる治療

方法：慢性蕁麻疹のワファリンによる治療につい

て、2010年4月、検索式 urticaria AND warfarin で検索を行った。

結果：Cochrane library では4件抽出され、1件¹⁾が目的に合致した。Pubmed では16件が抽出されたが、RCT は1件、他に複数の症例を対象とした臨床研究が2件あった。医学中央雑誌では、慢性蕁麻疹/AL and (Warfarin/TH or ワーファリン/AL) で検索を行ったが、1件も抽出されなかった。

考察：慢性蕁麻疹に対するワー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例にとどまり、また相反する報告もなされている。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

- 1) Parslew R, Pryce D, Ashworth J, Friedmann PS: Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema, *Clin Exp Allergy*, 2000; 30: 1161-1165.
- 2) Mahesh PA, Pudupakkam VK, Holla AD, Dande T: Effect of warfarin on chronic idiopathic urticaria, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2009; 75: 187-189.
- 3) 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、2010年4月、検索式 urticaria AND methotrexate で検索を行った。

結果：Cochrane library では5件抽出されたが、目的に合致するものはなかった。Pubmed では25件が抽出されたが、RCT はなく、複数の症例を対象とした臨床研究は3件であった。ただし文献1はスペイン語のため英文抄録からの記載である。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)で検索を行い1件が抽出されたが、目的に合う文献はなかった。

考察：慢性蕁麻疹に対し、メトトレキサートが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、16例の症例集積研究における有効例は16例中10例(62.5%)であった³⁾。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

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Perez A, Woods A, Grattan CE: Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria, *Br J Dermatol*, 2010; 162: 191-194.

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、2010年4月、検索式 urticaria AND cyclophosphamide で検索を行った。

結果：Cochrane library では4件抽出され、うち1件は臨床研究であったが学会抄録であった。Pubmed では26件が抽出されたが、RCT はなく、臨床研究は2件であった。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)で検索を行い1件が抽出されたが、目的に合う文献はなかった。

考察：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

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

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、2010年4月、検索式 urticaria AND tacrolimus で検索を行った。

結果：Cochrane library では5件抽出されたが目的に合致する報告はなかった。PubMed では9件が抽出されたが、RCT はなく、臨床研究は1件のみであった。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) で検索を行ったが、1件も抽出されなかった。

考察：慢性蕁麻疹に対し、タクロリムスが奏効する可能性があるが、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

- 1) 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モフェチルによる治療について、2010年4月、検索式 urticaria AND mycophenolate 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16件が抽出されたが、RCT はなく、臨床研究は1件のみであった。医学中央雑誌では、慢性蕁麻疹/AL and (“Mycophenolic Acid” /TH or ミコフェノール酸モフェチル/AL) で検索を行ったが、1件も抽出されなかった。

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があるが、そのエビデンスは1件、9例の症例集積研究に留まり、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

- 1) 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.

4-9：慢性蕁麻疹の抗IgE抗体による治療

方法：慢性蕁麻疹のomalizumabによる治療について、2010年9月、検索式 urticaria[MeSH] AND omalizumab で検索を行った。

結果：Cochrane library では4件が抽出されたが、目的に合致する報告はなかった。PubMed では27件が抽出されたが、RCT はなく、複数の症例を対象とした報告として4件がみられた。医学中央雑誌では慢性蕁麻疹/AL and (Omalizumab/TH or オマリズマブ/AL) にて検索を行ったが、1件も抽出されなかった。

考察：近年、慢性蕁麻疹に対するオマリズマブの有効性を示す報告が集積しつつある。しかし、現時点では、そのエビデンスは症例集積研究のレベルに留まり、QOL障害の大きい難治例に対して試みても良い試行的な治療と考えられる。

文 献

- 1) Spector SL, Tan RA: Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007; 99: 190-193.
- 2) Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK: Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab, *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 122: 569-573.
- 3) Magerl M, Staubach P, Altrichter S, et al: Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab, *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 126: 665-6. Epub 2010 Jul 31.
- 4) Vestergaard C, Deleuran M: Two cases of severe refractory chronic idiopathic urticaria treated with omalizumab, *Acta Derm Venereol*, 2010; 90: 443-4.

5：アスピリン蕁麻疹

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

方法：アスピリン蕁麻疹に対する安全性について文献の検索、集積を行った。2010年3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 “Non-steroidal anti-inflammatory drugs and urticaria” を用いて検索された12文献のうち、目的にあう報告は6報

であった^{1)~6)}。また、PubMed から、同じ検索式を用いて 787 文献が抽出された。この中から“Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English”によって絞込みをして 37 文献が得られたが、目的にあう文献は 21 文献^{1)~21)}で、そのうち 6 報^{1)~6)}は Cochrane library から抽出された文献と同一であった。“aspirin and urticaria”を用いて検索し、“Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English”により絞込みをして 37 報が抽出されたが、目的にあう文献は“Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and urticaria”による検索結果と重複していた。さらに、“NSAIDs and urticaria”の検索で抽出された 737 文献から、“Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English”によって絞込みをして得られた 79 文献の中で、目的にあう文献 2 報^{22) 23)}を追加した。

邦文の文献については、医学中央雑誌のウェブ版で可能な 1983 年以降を検索した。検索式「(蕁麻疹/TH or 蕁麻疹/AL) AND (非ステロイド系炎症剤/TH or NSAIDs/AL)」を用いたところ 450 文献が抽出された。さらに、(原著論文、解説、総説)で絞込みを行い 131 文献が得られたが、目的に合う文献は欧文文献と重複する 1 報⁸⁾のみであった。また、「(Aspirin/TH or アスピリン/AL) and (蕁麻疹/TH or 蕁麻疹/AL)」を用いたところ 173 文献が抽出され、(原著論文、解説、総説)で絞込みを行ったが、目的に合う文献は、欧文文献と重複する 1 報⁸⁾のみであった。

結果：今回の結果では 23 の文献^{1)~23)}が抽出された。二重盲検ランダム化比較試験が 1 報⁵⁾、残る 22 報は症例集積研究であり、すべての文献において、アスピリン蕁麻疹では、COX 選択性の低い薬剤よりも、COX 阻害作用がないか、または COX-2 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。対象はアスピリン蕁麻疹と負荷試験で診断した患者^{4) 5) 8) 9) 14) 19) 22)}、または問診から強く疑われた患者が選出され、研究当時に COX 選択性が高く、安全性がより高いと期待された薬剤の安全性について、負荷試験で調査されていた。負荷試験の方法は、二重盲検ランダム化比較試験が 1 報⁵⁾、二重盲検試験が 2 報^{4) 20)}、単盲検試験が 19 報、オープン試験が 1 報¹⁸⁾であった。

最もエビデンスレベルが高い、二重盲検ランダム化比較試験⁵⁾の報告では、前試験としてアスピリン負荷試験を実施し、全例陽性であることを確認した上で、

COX-2 選択性阻害剤である rofecoxib と celecoxib の比較試験を実施している。その結果、2 剤は全例で陰性であったことから、アスピリン蕁麻疹患者においてアスピリンよりも 2 剤は極めて安全性が高いと評価された。

考察：抽出された文献すべてにおいて、アスピリン蕁麻疹患者では、COX 選択性の低い薬剤よりも、COX 阻害作用がないか、または COX-2 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。

本邦において、COX-2 選択性が高い薬剤として認識されているものは、セレコキシブ、メロキシカム、エトドラクである。また COX 阻害作用のない NSAIDs として、塩基性の塩酸チアラミドが本邦でのみ承認されている。これらの誘発率をまとめると、セレコキシブは 0~11.2%^{3) 5) 10) 13)}、メロキシカムは 4.38~33%^{8) 9) 16) 22) 23)}、エトドラク 53.3%⁸⁾、塩酸チアラミド 21.4%⁸⁾であった。また、アセトアミノフェン（別名 paracetamol）は 0~38.5%^{2) 6) 8)}と誘発率が比較的低いことがわかる。アセトアミノフェンはこれまで COX2 選択性とみなされていなかったが、最近ヒトにおいて COX2 選択性が比較的高い薬剤との報告がみられる²⁴⁾。以上のように、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 COX-2 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

- 1) 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.
- 2) Asero R: Etoricoxib challenge in patients with chronic urticaria with NSAID intolerance, *Clin Exp Dermatol*, 2007; 32: 661-663.
- 3) 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.
- 4) 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.
 - 5) Zembowicz A, Mastalerz L, Setkiewicz M, et al: 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.
 - 6) Nettis E, Marcandrea M, Ferrannini A, Tursi A: Tolerability of nimesulide and paracetamol in patients with NSAID-induced urticaria/angioedema, *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2001; 23: 343–354.
 - 7) Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF: Safety of etoricoxib in patients with reactions to NSAIDs, *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2008; 18: 163–167.
 - 8) Inomata N, Osuna H, Yamaguchi J, et al: Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and a basic nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in Japanese patients with NSAID-induced urticaria and/or angioedema: Comparison of meloxicam, etodolac and tiaramide, *J Dermatol*, 2007; 34: 172–177.
 - 9) Domingo MV, Marchuet MJ, Culla MT, et al: Meloxicam tolerance in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2006; 16: 364–366.
 - 10) 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.
 - 11) Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, et al: Short-term tolerability of etoricoxib in patients with cutaneous hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005; 95: 438–442.
 - 12) Viola M, Quarantino D, Gaeta F, et al: Celecoxib tolerability in patients with hypersensitivity (mainly cutaneous reactions) to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Int Arch Allergy Immunol*, 2005; 137: 145–150.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) Senna GE, Passalacqua G, Dama A, 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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: 281–4.
 - 19) 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.
 - 20) Pacor ML, Di Lorenzo G, Biasi D et al: 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.
 - 21) Bavbek S, Celik G, Ediger D, et al: The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance, *J Asthma*, 1999; 36: 657–663.
 - 22) 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.
 - 23) Nettis E, Marcandrea M, Ferrannini A, Tursi A: Tolerability of nimesulide and paracetamol in patients with NSAID-induced urticaria/angioedema, *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2001; 23: 343–354.
 - 24) Hinz B, Cheremina O, Brune K: Acetaminophen

(paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man, *FASEB J*, 2008; 22: 383–90.

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：2010年8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32文献が、“dermographic urticaria AND antihistamine”を用いて12文献抽出された。このうち機械性蕁麻疹に対するH₁拮抗薬の効果を調査した文献で重複しないもの10件を解析した。医学中央雑誌から検索式“機械性蕁麻疹”を用いて8文献が、“人工蕁麻疹”を用いて12文献が抽出された。これらのうち機械性蕁麻疹に対するH₁拮抗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：RCTにて検討した文献はいずれもH₁拮抗薬が有効とするものであった。RCTにて複数のH₁拮抗薬の効果比較をしたものは3件あり、いずれも薬剤間で効果の差がみられた。オープン試験にてH₁拮抗薬効果不十分な機械性蕁麻疹症例に対するH₁拮抗薬変更の効果を検討した文献が2件抽出された。

考察：機械性蕁麻疹に対するH₁拮抗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。複数の薬剤間で効果を比較した研究報告や1剤にて効果不十分例に変更して効果を検討したオープン試験報告が少数みられ、変更が有効とされている。

文 献

- 1) Sharpe GR, Shuster S: The effect of cetirizine on symptoms and wealing in dermographic urticaria, *Br J Dermatol*, 1993; 129: 580–3.
- 2) Krause LB, Shuster S: The effect of terfenadine on dermographic wealing, *Br J Dermatol*, 1984; 110: 73–9.
- 3) Cap JP, Schwanitz HJ, Czarnetzki BM: Effect of ketotifen in urticaria factitia and urticaria cholinergica in a crossover double-blind trial, *Hautarzt*, 1985; 36: 509–11.
- 4) 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: 463–76.
- 5) Ormerod AD, Baker R, Watt J, White MI: Terfenadine and brompheniramine maleate in urticaria and dermographism, *Dermatologica*, 1986; 173: 5–8.
- 6) Krause LB, Shuster S: A comparison of astemizole and chlorpheniramine in dermographic urticaria, *Br J Dermatol*, 1985; 112: 447–53.
- 7) 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.

6-2：寒冷蕁麻疹の抗ヒスタミン薬による治療

方法：2010年8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“cold urticaria AND antihistamine”を用いて115文献が抽出された。このうち寒冷蕁麻疹に対するH₁拮抗薬の効果を調査した文献9件を解析した。

結果：RCTにて検討した文献は6件、オープンにて検討した文献は3件で、いずれもH₁拮抗薬が有効とするものであった。

考察：寒冷蕁麻疹に対するH₁拮抗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

- 1) 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, crossover study, *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 123: 672–9.
- 2) 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: 1465–8.
- 3) Bonadonna P, Lombardi C, Senna G, Canonica GW, Passalacqua G: Treatment of acquired cold urticaria with cetirizine and zafirlukast in combination, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: 714–6.

6-3：寒冷蕁麻疹の耐性誘導

方法：2010年8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“cold urticaria AND treatment AND tolerance”を用いて17文献が抽出された。このうち寒冷蕁麻疹複数例において耐性の効果を調査した文献2件を解析した。

結果：いずれも寒冷負荷をオープンにて検討した文献で、いずれも寒冷負荷が有効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臨床研究がみられる。

文 献

- 1) Y.A. Von Mackensen, M. Sticherling: Cold urticaria: tolerance induction with cold baths, *Br J Dermatol*, 2007; 157: 835-836.
- 2) Black AK, Sibbald RG, Greaves MW: Cold urticaria treated by induction of tolerance, *Lancet*, 1979; 2: 964.

6-4：日光蕁麻疹の抗ヒスタミン薬による治療

方法：2010年8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42文献が、“solar urticaria AND prognosis”を用いて15文献が抽出された。このうち日光蕁麻疹複数例においてH₁拮抗薬の効果を調査した重複しない文献6件を解析した。

結果：膨疹を誘発する最小光源量に及ぼすH₁拮抗薬の効果をオープンにて検討した文献で、いずれもH₁拮抗薬にて最小光源量が増加するとするものであった。

考察：日光蕁麻疹に対するH₁拮抗薬は、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

- 1) Grundmann SA, Ständer S, Luger TA, Beissert S: Antihistamine combination treatment for solar urticaria, *Br J Dermatol*, 2008; 158: 1384-6.
- 2) Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J: Characteristics and prognosis of idiopathic solar urticaria: a cohort of 87 cases, *Arch Dermatol*, 2003; 139: 1149-54.
- 3) Bilslund D, Ferguson J: A comparison of cetirizine and terfenadine in the management of solar urticaria, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1991; 8: 62-64.

6-5：日光蕁麻疹の免疫抑制薬による治療

方法：2010年8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 treatment”を用いて139文献が抽出された。このうち

日光蕁麻疹において免疫療法の効果を調査した文献16件を解析した。

結果：オマリズマブに関する文献2件、高用量免疫グロブリンに関する文献5件、シクロスポリンに関する文献2件、血漿交換に関する文献8件であった。いずれも1例または3例の症例集積研究により有効性が報告されていたが、高用量免疫グロブリンおよびシクロスポリンについては効果が否定的な症例もあった。

考察：日光蕁麻疹に対する免疫学的治療の効果はエビデンスレベルの低い臨床研究により示唆されている。

文 献

- 1) R. Hughes, C. Cusack, G. M. Murphy, B. Kirby: Solar urticaria successfully treated with intravenous immunoglobulin, *Clin Exp Dermatol*, 2009; Jun 17. [Epub ahead of print]
- 2) Maksimovic L, Frémont G, Jeanmougin M, Dubertret L, Viguier M: Solar urticaria successfully treated with intravenous immunoglobulins, *Dermatology*, 2009; 218: 252-4.
- 3) 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: 330-1.
- 4) Darras S, Segard M, Mortier L, Bonneville A, Thomas P: Treatment of solar urticaria by intravenous immunoglobulins and PUVA therapy, *Ann Dermatol Venerol*, 2004; 131: 65-9.
- 5) 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: 1563-5.
- 6) Edström DW, Ros AM: Cyclosporin A therapy for severe solar urticaria, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1997; 13: 61-3.
- 7) Leenutaphong V, Hölzle E, Plewig G, Kutkuhn B, Grabensee B: Plasmapheresis in solar urticaria, *Dermatologica*, 1991; 182: 35-8.

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：Pub Med と医学中央雑誌を使用した。

Pub Med : cholinergic urticaria AND treatment (limits : humans) 92 件

上記に systematic review をかけて 1 件, clinical trial をかけて 8 件見出した。これらより目的に合う文献を 4 件 (RCT) 見出した。他に cholinergic urticaria にそれぞれ antihistamines (46 件), H1 antagonist (6 件), H2 antagonist (2 件), anticholinergic (9 件) をかけて調べたが, 見出した文献はいずれも cholinergic urticaria AND treatment (limits : humans) で見つけた論文と重複していた。

上記以外に発汗訓練の文献を検索するべく, cholinergic urticaria に sweat (26), sweating (20), perspiration (18) をかけて調べたが, 目的にあう論文は見出せなかった。

医学中央雑誌 : コリン性蕁麻疹にそれぞれ治療 (43 件), H₁ 拮抗薬 (1 件), H₂ 拮抗薬 (1 件), 抗ヒスタミン薬 (23 件), 抗アレルギー薬 (17 件), 抗コリン薬 (0 件), 発汗 (29 件), 発汗訓練 (0 件) をかけた検索式で調べた。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が, 目的に合う文献が見つからなかったため, 個別にタイトルの他, 必要に応じて論文内容をチェックした。結果として, 対象症例数は 10 例と少ないが, 1 件の治験論文 (症例集積研究) を見出すことができた。

結果 : 上述したように, 薬物療法の RCT 文献を 4 件 (英語), 非 RCT の文献を 1 件 (日本語), 計 5 件見出した。このうち抗ヒスタミン薬ないし抗アレルギー薬 (H₁ 拮抗薬) の文献は 4 件である。対象となった抗ヒスタミン薬の種類であるが, RCT では cetirizine が 2 件, acrivastine/hydroxyzine hydrochloride が 1 件であり, 非 RCT の 1 件ではフマル酸エメダスチンである。

cetirizine では, Zuberbier らの最初の報告¹⁾では 20 mg, 10mg とともにプラセボより優れていること, 痒み, 紅斑, 膨疹の 3 つの評価項目のうち膨疹の抑制で 20 mg が 10mg より有効なことが示された。彼らの次の報告²⁾で 20mg においてプラセボより有意に改善したことが再度示されている。両者とも RCT 二重盲検, クロスオーバーで施行されているが, 対象例数が前者は 24 例, 後者は 13 例と少なく, エビデンスレベルはともに 2 とした。

Kobza ら³⁾の報告は acrivastine, hydroxyzine hydrochloride, プラセボの 3 群で調査したもので 2 剤とも

プラセボより有意に改善したが, 両薬剤間では有意差を認めなかった。本報告は対象症例数が 10 例と少なくエビデンスレベルはともに 2 とした。

飯島ら⁵⁾の非 RCT (症例集積研究) では, フマル酸エメダスチンが著明改善以上 40%, 中等度改善以上 90% 以上の効果が示されている。

抗ヒスタミン薬, 抗アレルギー薬以外では danazol の文献 (RCT) が 1 件⁵⁾あるのみであり, プラセボにくらべ有意な効果は得られなかった。

考察 : コリン性蕁麻疹は抗ヒスタミン薬, 抗アレルギー薬の効果が得られにくい症例が多いことが以前より指摘されている。本症の患者数が比較的少ないため, いずれの臨床研究においても対象人数が少ない傾向が明らかであった。これらの研究から, 抗ヒスタミン薬, 抗アレルギー薬に関して有効性のエビデンスありと判断されるが, そのレベルは 2 にとどまると思われる。コリン性蕁麻疹のその他の治療として β adrenergic blocker が 3 件あった。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Zuberbier T, Aberer W, Burtin B, Rinhoux JP, Czametzki BM: Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria, *Acta Derm Venereol*, 1995; 75: 147-149.
- 4) Zuberbier T, Münzberger C, Haustein U, et al: Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria, *Dermatology*, 1996; 193: 324-327.
- 5) 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.

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 H₁ 拮抗薬治療の文献の検索, 集積を行った。2010 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)”を用いて検索された 21 文献から目的にあう 4 文献^{1) 2) 5) 8)}を抽出した。また、PubMed から、検索式“angioedema AND (antihistamines OR H1 blocker)”を用いて 375 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”で絞り込みをして得られた 104 文献から目的にあう 6 文献^{1)~5) 8)}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 4 文献^{6) 7) 9) 10)}を追加した。

邦文の文献については、医学中央雑誌のウェブ版で検索が可能な 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 75 文献が抽出され、さらに(原著論文, 解説, 総説)で絞り込みをして 60 文献が得られたが、目的にあう論文は抽出されなかった。

結果：今回の結果では 10 の文献^{1)~10)}が抽出された。H₁ 拮抗薬の効果に肯定的なものは 7 編^{3) 5)~10)}、否定的なものは 1 編¹⁾、判定ができないものが 2 編^{1) 2)}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^{3) 5)}と、オープンスタディの 5 編^{4) 7)~10)}であったが、偽薬との有意差がなかった 1 編⁴⁾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 H₁ 拮抗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。ただし、蕁麻疹を含まずに血管性浮腫だけを対象とした報告はオープンスタディの 1 編だけであり、それ以外の文献は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⁴⁾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 H₁ 拮抗薬の有効性を断定することは困難であった。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るため、今後さらに評価される価値はあると考える。

また、H₁ 拮抗薬の有効性を評価する場合には、対象となる血管性浮腫の機序を明確にすることが重要である。血管性浮腫は通常の蕁麻疹と同様の機序によるもののほか、遺伝性あるいは後天性の C1 エステラーゼインヒビター (C1-INH) 機能不全が関与するもの、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の内服により血管性浮腫が誘発される場合、物理性蕁麻疹の部分症状としてあらわれる場合などがある。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 H₁ 拮抗薬の有効性が示された⁶⁾。しかし、蕁麻疹を伴わない血管性浮腫に限るとその有効性は約 60% と下がる。蕁麻疹を伴わない血管性浮腫として、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後天性血管性浮腫、ACE 阻害薬による血管性浮腫などが挙げられるが、それらの発症機序を考慮すると H₁ 拮抗薬の効果は通常の蕁麻疹ほどは期待できないと推察される^{12) 13)}。2006 年の EAACI/Ga2Len/EDF3) では、遺伝性血管性浮腫は Nonhistaminergic angioedema の代表として挙げている¹¹⁾。一方、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 H₁ 拮抗薬、特に非鎮静性 H₁ 拮抗薬が第一選択薬に推奨されている¹²⁾。

文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.

- 4) 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 Venereol*, 2000; 14: 83-90.
- 5) 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.
- 6) 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 Venereol*, 1999; 12: 16-24.
- 7) Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, et al: Angioedema without urticaria: a large clinical survey, *CMAJ*, 2006; 175: 1065-1070.
- 8) 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.
- 9) Basomba A, Oehling A: A new antihistamine in the treatment of allergic disease, *Allerg Asthma (Leipzig)*, 1969; 15: 54-60.
- 10) Leslie G: Meprobphenhydramine ("Mebryl") in the treatment of allergic conditions, *Br J Dermatol*, 1963; 75: 285-288.
- 11) Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, et al: EAACI/GA2LEN/EDF. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy*, 2006; 61: 321-331.
- 12) Black AK, Greaves MW: Antihistamines in urticaria and angioedema. *Clin Allergy Immunol*, 2002; 17: 249-286.
- 13) 亀好良一, 秀 道広: 蕁麻疹. 薬局, 2006; 57: 937-947.

8-2: 血管性浮腫の抗ロイコトリエン薬による治療

方法: まず, 2010 年 3 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 "angioedema AND leukotriene receptor antagonist" を用いて選択された 2 文献が抽出されたが, 目的にあうものは 1 文献であった. また, PubMed から, 同じ検索式を用いて 23 文献が抽出された. さらに, English, Clinical trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial(RCT), Humans で絞込みをして得ら

れた 1 文献は Cochrane library で抽出された文献と同一であった. そのほかに, 検索式 "angioedema AND leukotriene receptor antagonist" の中から, 1 文献を追加した. 邦文の文献については, 医学中央雑誌のウェブ版で可能な 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 ("Leukotriene Antagonists "/TH or ロイコトリエン拮抗薬/AL)」を用いたところ 3 文献が抽出され, さらに (原著論文, 解説, 総説) で絞込みを行い 2 文献が得られたが目的に合う文献はみられなかった.

結果: 今回の結果から 2 編^{1) 2)}が抽出された. 2 つの文献では NSAIDs に過敏性をもつ症例が対象とされており, いずれも血管性浮腫に対するモンテルカストの有効性を示している. 1 編は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てプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験を実施している¹⁾. 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みとめた症例の数が記載されていない. もう 1 編は NSAIDs 誘発性血管性浮腫に対する予防効果をモンテルカスト単回投与によって評価したものである²⁾. しかし, 対照群をおいていないためエビデンスレベルは低い.

考察: 今回抽出された 2 文献では, NSAIDs に過敏性を示す症例に対象を絞り実施されており, モンテルカストは有効とされていた. しかし, 血管性浮腫の症例数が明らかでない報告と, オープンスタディの報告であるため, 現時点で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. 血管性浮腫に対する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, 機序を考慮した上でランダム化比較試験によって検証することが必要である.

文 献

- 1) 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.
- 2) Perez C, Sanchez-Borges M, Capriles E: Pretreatment with montelukast blocks NSAID-induced urticaria and angioedema, *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 108: 1060-

1061.

8-3: 血管性浮腫のトラネキサム酸による治療

方法: 血管性浮腫に対するトラネキサム酸治療の文献の検索, 集積を行った. 2010年3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 から検索式として, “angioedema AND tranexamic acid” を用いて検索された4文献から目的にあう3文献^{1)~3)}を抽出した. また, PubMed から, 同じ検索式を用いて91文献が抽出された. さらに, Humans, Clinical Trial, Editorial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English で絞込みをした12文献のうち, 目的にあう2文献^{2) 3)}はCochrane library 検索結果と重複した. また, オープンスタディ13文献^{4)~16)}を追加した.

邦文の文献については, 医学中央雑誌のウェブ版で可能な1983年以降を検索した. 検索式は蕁麻疹 and Tranexamic Acid (TH)/トランサミン (AL) を用い14文献が得られたが目的に合う文献は抽出されなかった.

結果: RCT の3編^{1)~3)}は, 本剤を有効と判断している. 対象は2編が遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema: HAE)^{2) 3)}で, 1編でC1インヒビター不全をみとめない血管性浮腫¹⁾であった. ただし, これらの文献は症例数が少ないことや脱落例が多いためにエビデンスレベルが2であった.

オープンスタディの13編^{4)~16)}では, 小児や成人のHAEや後天性血管性浮腫 (Acquired angioedema: AAE), C1インヒビターの異常をみとめない血管性浮腫など, 血管性浮腫の各種分類において検討されていた. 判定が困難であった1編⁹⁾を除き, すべて有効と判定されていた.

考察: 今回の結果では, 血管性浮腫の中でもHAEを対象とした報告が8編と多くみられた.

HAEの治療では, 長期予防治療, 外科的処置前の短期予防治療, 急性発作に対する治療の3つに分けられ¹⁷⁾, 今回抽出された文献でも, これら3種の治療法について検討されており, とくに長期予防についての報告はRCTの2編を含む6編と多くみられた. 血管性浮腫の総説のなかでも, 本剤はHAEの長期予防治療薬として推奨されている^{17)~19)}. 英国のガイドラインでは, TAはHAEの維持療法として使用される可能性を示唆するとともに, 血栓症などの既往歴がある症

例には用いないように注意を促している¹⁸⁾. Gompels MMらによるC1インヒビター欠損症のコンセンサスドキュメントでも, 長期予防としてアンドロゲンとともに本剤を推奨している¹⁷⁾. 本剤による2つのRCTでは, 対象数が少ないものの, その有効性が認められており, 本剤長期服用によってHAEの発作の回数や重症度を減弱させる可能性が十分ある. また, HAEの長期予防における, 本剤とアンドロゲンの有効性の比較検討では, オープンスタディにてアンドロゲンより改善率が低い結果がでて⁸⁾. Gompels MMらによるC1インヒビター欠損症のコンセンサスドキュメントでも, 本剤の有効性はアンドロゲンに比べると劣ると評価されている¹⁷⁾. 急性発作の治療や短期予防治療としてはオープンスタディが数編報告されている程度であるが, いずれも有効と判定されている.

AAEやC1インヒビター不全をみとめないAEは, エビデンスレベルの低い文献のみであるため一定の見解をだすことはできなかった. Gompels MMらのコンセンサスドキュメントでは, AAEの治療はHAEに準じると記載されている¹⁷⁾.

現段階において, 本剤はHAEに対する長期予防治療薬として有効性があると判断した. 今後, HAEだけでなく, AAEやC1インヒビター不全をみとめないAEについても, 対象数を増やしたRCTを実施し, さらにエビデンスを検証することが期待される.

文 献

- 1) 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.
- 2) Blohme G: Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study, *Acta Med Scand*, 1972; 192: 293-298.
- 3) Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS: Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema, *N Engl J Med*, 1972; 287: 452-454.
- 4) Zingale LC, Beltrami L, Zanichelli A, et al: Angioedema without urticaria: a large clinical survey, *CMAJ*, 2006; 175: 1065-1070.
- 5) Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, et al: Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies, *Medicine (Baltimore)*, 2003; 82:

- 274-281.
- 6) Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B: Clinical management of hereditary angio-oedema in children, *Pediatr Allergy Immunol*, 2002; 13: 153-161.
 - 7) Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale LC, et al: Idiopathic nonhistaminergic angioedema, *Am J Med*, 1999; 106: 650-654.
 - 8) Agostoni A, Cicardi M, Cugno M, Storti E: Clinical problems in the C1-inhibitor deficient patient, *Behring Inst Mitt*, 1993; 93: 306-312.
 - 9) Agostoni A, Cicardi M: Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients, *Medicine*, 1992; 71: 206-15.
 - 10) Crosher R: Intravenous tranexamic acid in the management of hereditary angio-oedema, *Br J Oral Maxillofac Surg*, 1987; 25: 500-506.
 - 11) 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.
 - 12) Thompson RA, Felix-Davies DD: Response of "idiopathic" recurrent angioneurotic oedema to tranexamic acid, *Br Med J*, 1978; 2: 608.
 - 13) Agostoni A, Marasini B, Cicardi M, et al: Hepatic function and fibrinolysis in patients with hereditary angioedema undergoing long-term treatment with tranexamic acid, *Allergy*, 1978; 33: 216-221.
 - 14) Marasini B, Cicardi M, Martignoni GC, Agostoni A: Treatment of hereditary angioedema. *Klin Wochenschr*, 1978; 56: 819-823.
 - 15) Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF, Rosen FS: Tranexamic acid: preoperative prophylactic therapy for patients with hereditary angioneurotic edema, *J Allergy Clin Immunol*, 1977; 60: 38-40.
 - 16) Ohela K: Hereditary angioneurotic oedema in Finland. Clinical, immunological and genealogical studies, *Acta Med Scand*, 1977; 201: 415-427.
 - 17) Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, et al: C1 inhibitor deficiency: consensus document, *Clin Exp Immunol*, 2005; 139: 379-94.
 - 18) Grattan C, Powell S, Humphreys F: British Association of Dermatologists. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema, *Br J Dermatol*, 2001; 144: 708-714.

- 19) Ritchie BC: Protease inhibitors in the treatment of hereditary angioedema, *Transfus Apher Sci*, 2003; 29: 259-267.

8-4：遺伝性血管性浮腫の急性発作に対する C1-INH による治療

方法：2010 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“hereditary angioedema AND C1 inhibitor”を用いて検索された 11 文献から目的にあう 3 文献^{1)~3)}を抽出した。また、PubMed から、検索式“hereditary angioedema AND C1 inhibitor”を用いて 634 文献が抽出された。この結果を“Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, English”で絞込みをして得られた 18 文献から目的に合う 7 文献^{1)~7)}を抽出した。このうち、3 文献は Cochrane library の結果と重複していた。

邦文の文献については、医学中央雑誌のウェブ版で検索が可能な 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 (補体 1 阻害蛋白質/TH or C1 インヒビター/AL)」を用いたところ 18 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 13 文献が得られたが、目的にあう論文は抽出されなかった。

結果：今回の結果では 7 つの文献^{1)~7)}が抽出された。C1INH 静注の効果に肯定的なものは 6 編^{1)~6)}、判定ができないものが 1 編⁷⁾であった。肯定的な文献の中に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^{1) 2)}では、効果発現までの時間、症状消失までの時間が偽薬と比べ有意に短縮していた。ただし、Craig の報告では、C1INH 静注の効果は投与量によって違いが生じていた。

考察：遺伝性血管性浮腫の急性発作に対して、C1INH 静注は、症状の消退開始および消退完了までの時間を短縮する効果があり、有効と判断される。ただし、投与量によって、その効果の程度が異なるため、今後は、C1INH 静注の適切な投与量や投与方法についての検討が必要と考えられる。

文献

- 1) Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al: Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks, *J*

- Allergy Clin Immunol*, 2009; 124: 801-808.
- 2) Kunschak M, Engl W, Maritsch F, et al: A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema, *Transfusion*, 1998; 38: 540-549.
 - 3) Waytes AT, Rosen FS, Frank MM: Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate, *N Engl J Med*, 1996; 334: 1630-1634.
 - 4) Farkas H, Jakab L, Temesszentandrás G, et al: Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy, *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 120: 941-947.
 - 5) Bork K, Barnstedt SE: Treatment of 193 episodes of laryngeal edema with C1 inhibitor concentrate in patients with hereditary angioedema, *Arch Intern Med*, 2001; 161: 714-718.
 - 6) Visentin DE, Yang WH, Karsh J: C1-esterase inhibitor transfusions in patients with hereditary angioedema, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998; 80: 457-461.
 - 7) Cicardi M, Bergamaschini L, Marasini B, et al: Hereditary angioedema: an appraisal of 104 cases, *Am J Med Sci*, 1982; 284: 2-9.

附 記：

【資金提供者，利益相反】

本ガイドラインの策定に要した費用は，日本皮膚科学会ガイドライン策定委員会の研究費を用いた。なお，本ガイドライン作成委員が関連特定薬剤，治療法，検査の開発に関与した場合は，当該項目の推奨度判定には関与しないこととした。これ以外に，各委員は本ガイドライン策定にあたって明らかにすべき利益相反はない。

【作成手順】

本ガイドライン作成委員会は，平成 18 年（2006 年）10 月に日本皮膚科学会より日本皮膚科学会蕁麻疹・血管性浮腫治療ガイドライン策定委員長（秀）および副委員長（森田）が委嘱され，さらに委員長，副委員長が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），地域性などを考慮して委員を指名して構成された。本委員会は，平成 18 年 12 月 9 日，同 19 年 4 月 22 日，同 22 年 2 月 21 日および 4 月 18 日に委員会を開き，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 22 年 12 月 3 日に日本皮膚科学会学術委員会に提出され，平成 23 年 1 月 31 日から 3 月 31 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，日本皮膚科学会学術委員会，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。

蕁麻疹の検査 1-1: 感染症

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1) 報告者 (2) 西暦年 (3) 実施場所	(1) 総数 (2) 年齢 (3) エントリー時における重症度 (4) その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間＋試験期間)	(1) 主要アウトカム (2) 副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま記載	可及的に詳細を記載 (結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)下山 克:日本 臨床 63; 317-319 (2) 2005 (3)日本	(1) 52人 (2)25-75歳 (3)慢性蕁麻疹	(1)非RCT (2)記録対照、除菌治療は対象なし (3)－ (4)慢性蕁麻疹 52例、健常人104例 (5)抗H. pylori IgG 抗体陽性率測定、LPZ, AMOX, CLAによる除菌治療とその効果。 (6)－ (7)－	(1)慢性蕁麻疹患者における抗H. pylori IgG 抗体陽性率 (2)除菌による効果判定 3段階 complete remission (CR), partial remission (PR) ,no change (NC)	不明	H. pylori IgG 抗体 陽性率は50% (26人)。LPZ, AMOX, CLAで除菌成功 ; CR＋PR: 64.3%、不成功で20%。LPZ, AMOX, MNZで除菌成功 ; CR＋PR: 66.7%、不成功で14.3%。健常対照 104人 (M:34, F:70) (24-76歳,平均48.3) ,H. pyloi IgG 抗体陽性率48% 蕁麻疹患者と健常対象では、H. pylori IgG 抗体 陽性率は、ほとんどかわらないが、陽性患者には除菌治療は価値があり、蕁麻疹を軽減する。	なし	IV	
2	(1)宮田義久:臨皮 56(7); 492-494 (2)2002 (3)日本	(1) 116人 (2)不明 (3)急性蕁麻疹	(1)非RCT (2)対照なし (3)－ (4)急性蕁麻疹116例 (5) 37度以上の発熱、WBC10000/ul以上、好中球70%以上、CRP0.4mg/dl以上、ステロイドは投与されていない等を満たすもの。C3, C4, CH50,LDHも評価 (6)－ (7)－	(1)急性蕁麻疹に伴う感染症の有無を血液検査で評価	なし	急性蕁麻疹患者 (116人) 中、8.6% (10人) を急性感染性蕁麻疹と診断。原因不明の多い蕁麻疹症例において感染症がその原因である症例の比率が無視できない頻度存在することを示している。急性感染性蕁麻疹と診断した症例の半数では、C3, C4, CH50の軽度上昇と8割でLDH上昇あり。	なし	IV	
3	(1)桜根幹久:日皮 アレルギー 9; 125-131 (2)2001 (3)日本	(1) 50人 (2)10-71歳 (3)慢性蕁麻疹	(1)非RCT (2)対照なし (3)－ (4)慢性蕁麻疹50例 (5)除菌治療 (アモキシシリン、クラリスロマイシン、オメプラゾール) を施行。 (6)－ (7)－	(1)慢性蕁麻疹患者における抗H. pylori IgG 抗体陽性率 (2)除菌による効果判定 3段階 complete remission (CR), partial remission (PR) ,no change (NC)	抗H. pylori IgG 抗体 陽性28人中13人	抗H. pylori IgG 抗体陽性は 56% (28人)、そのうち15人に除菌治療 (アモキシシリン、クラリスロマイシン、オメプラゾール) を施行。CR: 5人、PR: 4人、NC: 6人。CR+PRで60% (9/15)。慢性蕁麻疹がH. pylori感染と関連ありと断定できないが、慢性蕁麻疹で抗H. pylori IgG 抗体陽性患者への除菌療法は効果が期待できる。	なし	IV	
4	(1)Sakurane M et al: J Dermatol 29, 23-27 (2)2002 (3)Japan	(1) 50人 (2)10-71歳 (3)慢性蕁麻疹	(1)非RCT (2)記録対照、除菌治療は対象なし (3)－ (4)慢性蕁麻疹 50例 (5)抗H. pylori IgG 抗体陽性率測定、除菌治療とその効果。 (6)－ (7)－	(1)慢性蕁麻疹患者における抗H. pylori IgG 抗体陽性率 (2)除菌による効果判定 3段階 complete remission (CR), partial remission (PR) ,no change (NC)	不明	慢性蕁麻疹患者50例中、抗H. pylori IgG 抗体陽性率は56% (28人)。これらの陽性患者に除菌治療施行。CR: 33%、PR: 27%、NC 40%。	不明	IV	
5	(1)Baskan EB et al: Int J Dermatol 44, 993-995 (2) 2005 (3)Turkey	(1) 47人 (2)17-65歳 (3)慢性特発性蕁麻疹	(1)非RCT (2)記録対照、 (3)－ (4)抗H.pylori抗体陽性33例、陰性14例 (5)autologous serum skin test (ASST) (basophil histamine release をみる) (6)－ (7)－	(1)慢性特発性蕁麻疹患者における抗H. pylori IgG 抗体、Ig M抗体陽性率 (2)胃の組織でのH.pyloriの有無と、autologous serum skin test (ASST) (basophil histamine release をみる)の関連	なし	慢性特発性蕁麻疹患者 (47人) の内、抗H. pylori IgG 抗体陽性30人、IgM抗体陽性3人で合計抗体陽性率70% (33人)。胃組織では33人全て陽性。この内、autologous serum skin test (ASST) は、22人がASST (+)、11人 (-)、胃組織でH. pylori 陰性患者14人中6人ASST(+), 8人(-)、統計的有意差なし。慢性特発性蕁麻疹ではH. pylori 感染症とautologous serum skin test (ASST)は関連はない。	なし	IV	

蕁麻疹の検査 1-1: 感染症

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1) 報告者 (2) 西暦年 (3) 実施場所	(1) 総数 (2) 年齢 (3) エントリー時における重症度 (4) その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の 方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間＋試験期間)	(1) 主要アウトカム (2) 副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま記載	可及的に詳細を記載 (結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
6	(1)Cribier BJ et al: Arch Dermatol 135, 1335-1339 (2)1999 (3)France	(1) 110人 (2)19-80歳 (3)蕁麻疹	(1) 非RCT (2) 記録対照 (3) — (4) 慢性蕁麻疹110例.健康人110例 (5)Hepatitis C virusとHepatitis G virusの陽性率をELISA法で調べる。 (6) — (7) —	(1)慢性蕁麻疹患者と肝炎の関連をELISA法で検討。	なし	蕁麻疹患者でHepatitis C virus 陽性率 0.9% (1人)、hepatitis G virus 陽性率 1.8% (2人)、control groupでもそれぞれ、0.9% (1人)と1.8% (2人)で結果は同じ。肝炎ウイルスと蕁麻疹の相関なし。	なし	V	
7	(1)Federman DG et al:Am Acad Dermatol 49, 861-864 (2) 2003 (3)USA	(1) 348人 (2)10-82歳 (3)慢性蕁麻疹	(1)RCT (2)パラレル (3) — (4)H. pylori 陽性:274例、H. pylori 陰性:74例 (5)H. pylori 陽性患者 (274人)への除菌治療 (191人)、除菌療法以外の治療 (83人) H.pylori陰性患者 (74人)background. (6) — (7) —	(1)H. pylori 陽性患者では、除菌療法をする群と、しない群、H. pylori 陰性患者はbackground remissionとして、除菌が成功の有無と、蕁麻疹が改善したかどうかを比較。	不明	慢性蕁麻疹とH. pylori 感染症との関連を報告した10 studies をまとめた論文である。(1996-2000)H. pylori 陽性患者 (274人)、H. pylori 陰性患者 (74人)。H. pylori 陽性患者中、H. pylori が除菌できた場合、蕁麻疹改善 30.9% (59/191)、除菌療法以外の治療では21.7% (18/83)、H. pylori陰性患者のbackground remission は 13.5% (10/74) (p = 0.005)。H. pylori 陽性患者では、除菌療法をせずに他の治療をした患者よりも、除菌療法を施行した患者のほうが蕁麻疹の改善を認めた。	不明	II	
8	(1)Fukuda S et al:J Gastroenterol 39, 827-830 (2)2004 (3)Japan	(1) 150人 (2)25-75歳 (3)慢性特発性蕁麻疹	(1) 非RCT (2) パラレル (3) — (4) 慢性蕁麻疹 50例、健康人100例 (5) 抗H. pylori IgG 抗体陽性率測定、除菌した場合成功率。 (6) — (7) —	(1)慢性特発性蕁麻疹患者における抗H. pylori IgG 抗体陽性率を健康人の陽性率と比較。 (2)H. pylori 陽性で、除菌療法が成功した17人と、H. pylori 陽性で除菌療法を施行せずに別の治療をした9人を、3段階 complete remission (CR), partial remission (PR), no change (NC)で効果判定。	なし	H. pylori IgG 抗体陽性は慢性特発性蕁麻疹で26人 (52%),sex-, age-matched control で48% (48/100人、M: 32, F: 68, 24-76歳)。H. pylori IgG 抗体陽性患者26人 (52%),の内、除菌療法を施行した19人の内で除菌が成功した17人、除菌施行せず別の治療をした人は9人。除菌療法をした場合、CR 5人、PR 6人、NC 6人、CR+PR 11人 (11/17) (64.7%)、除菌療法をしない場合、CR0人、PR 2人、NC 7人、CR+PR 2人 (2/9) (22.2%) (p < 0.02)。H. pylori の感染率は慢性特発性蕁麻疹と健康人では差がない。H. pylori IgG 抗体陽性であれば、H. pyloi の除菌治療は、慢性特発性蕁麻疹の改善に有効である。	なし	IV	
9	Kanazawa K et al: Am Acad Dermatol 35, 195-198 (2)1996 (3)Japan	(1) 79人 (2)18-75歳 (3)蕁麻疹	(1) 非RCT (2) 記録対照 (3) — (4) 慢性蕁麻疹 79例、健康人1692例 (5)HCV RNAを定性しAnti- HCV genotypesを調べる。 (6) — (7) —	(1)蕁麻疹患者におけるHCV RNA 陽性率を調べる。 (2)HCV RNA陽性の蕁麻疹患者のAnti-HCV genotypesを調べる。	なし	蕁麻疹患者中79人の内、HCV RNA positiveは 22% (17/79: (acute: 2人、chronic: 15人), negativeは (acute: 19人、chronic: 43人)であった。age-,sex-matched control でHCV RNA positive 1.1% (18/1692) (p<0.001)。HCVは蕁麻疹 (慢性型15人に対し急性型2人)の原因になる。HCV RNA positive 17人 (acute: 2人、chronic: 15人)のgenotypes (II/1b , III/2a, IV/2b)を調べたところ、Anti- HCV genotypes: II/1b 71% (12人) , III/2a 24% (4人) , IV/2b 6% (1人)で、日本人では、蕁麻疹に伴うAnti-HCV genotypesはII/1b が多い。	なし	IV	

蕁麻疹の検査 1-1: 感染症

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1) 報告者 (2) 西暦年 (3) 実施場所	(1) 総数 (2) 年齢 (3) エントリー時における重症度 (4) その他ベースラインのデータ	(1) RCT or 非RCT (2) クロスオーバー or 同時対照 (parallel) or 記録対照 (3) 前向き or 後向き (4) 各群の例数 (5) 実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6) 比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7) 追跡期間 (導入期間 + 試験期間)	(1) 主要アウトカム (2) 副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま記載	可及的に詳細を記載 (結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1) ITTの有無 (2) ランダム化の方法 (3) 盲検化の方法 (4) 併用療法
10	(1) Abdou AG et al: Int J Dermatol 48, 464-9 (2) 2009 (3) Egypt	(1) 45人 (2) 20-71歳 (3) 慢性蕁麻疹	(1) 非RCT (2) パラレル (3) - (4) 慢性蕁麻疹 35例、健康人10例 (5) 内視鏡検査。 (6) - (7) -	(1) 内視鏡検査による、蕁麻疹患者と健康人のH. pylori 陽性率の比較。 (2) 蕁麻疹の臨床スコア (0~3) と、H. pylori 感染に伴う炎症の程度や感染の重症度 (4カ所生検して定量化し 0~3でスコア化) との関連性。 (3) 除菌治療に伴う改善効果	なし	慢性蕁麻疹患者の57%と健康人の40%に内視鏡にてH.pylori陽性を認めた (p=0.47で有意さなし)。蕁麻疹患者の中で蕁麻疹の症状はH.pylori陽性の人のほうがH.pylori陰性の人よりも重症であった (p<0.019)。また胃のH.pyloriによる炎症がひどいほど、蕁麻疹の臨床症状のスコアも悪化した (p<0.0001)。さらにH.pyloriのcolonizationの程度も蕁麻疹の臨床症状と関連していた (p<0.008)。H.pylori陽性の慢性蕁麻疹 (20例) に除菌治療をしたところ、80%が完治した。改善した群と改善しない群では、初期の蕁麻疹の臨床症状の程度に相違はなかった。蕁麻疹症状の重症度はH.pyloriによる胃の炎症の程度や感染の重症度と関連あり。	なし	IV	
11	(1) Daschner A et al: Arch Dermatol Res 302, 625-629 (2) 2010 (3) Spain	(1) 97人 (2) 不明 (3) 急性と慢性蕁麻疹	(1) 非RCT (2) 記録対照 (3) - (4) アニサキス関連蕁麻疹97例 (5) - (6) - (7) -	(1) アニサキスに感作された蕁麻疹の中で蕁麻疹が48時間以内のgastro-allergic Anisakis (GAA) (57人) と、蕁麻疹が3日から6週間以内のprolonged acute Anisakis (PROL) (17人)、コントロールとしてアニサキスに感作した慢性蕁麻疹 (CU+) (23人) において免疫学的評価を行った。	なし	アニサキス特異的IgEの平均はGAAがPROLやCU+よりも有意に高かった (GAA 対 PROL: p<0.001, GAA 対 CU: p<0.003)。また、特異的IgGやIgG4も同様にGAAのほうがPROLやCU+に比べ有意に高かった。GAAは免疫学的にPROLとは異なり、PROLはむしろCU+に近い病態かもしれない。急性蕁麻疹と慢性蕁麻疹は発症から48時間以内で分けるほうがよい。	なし	IV	
12	(1) Daschner A et al: Allergol Immunopathol 33, 31-37 (2) 2005 (3) Spain	(1) 135人 (2) 不明 (3) 慢性蕁麻疹	(1) 非RCT (2) 記録対照 (3) - (4) 慢性蕁麻疹135例 (5) アニサキス特異的IgG4の測定 (6) - (7) -	(1) 慢性蕁麻疹とアニサキスとの関連性 (2) アニサキスに感作された慢性蕁麻疹における特異的IgG4の測定と魚除去食との関連	なし	慢性蕁麻疹の中でアニサキスの感作が成立していたのは52.6%であった。65人のアニサキスに感作された慢性蕁麻疹の中で、魚除去食により52人に臨床症状の改善がみられたが、一方、感作されていない蕁麻疹では11例中3例に魚除去食による改善がみられた (p<0.001)。65人のアニサキスに感作された患者で魚除去食により特異的IgG4がある43人中38人が臨床症状が改善したのに比して、特異的IgG4がない場合は22人中14人だけが皮膚症状が改善した (p<0.02)。以前に魚を摂取して皮膚症状が出現した9人中8人にアニサキス特異的IgG4を認めたが、以前に魚を摂取したときに皮膚症状を認めなかった32人では15人だけがアニサキス特異的IgG4を認めた。アニサキスは慢性蕁麻疹を誘導し得る媒介物である。アニサキス特異的IgG4陽性の慢性蕁麻疹では魚除去食法が蕁麻疹症状の改善につながる。	なし	IV	

蕁麻疹の検査 1-1: 感染症

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1) 報告者 (2) 西暦年 (3) 実施場所	(1) 総数 (2) 年齢 (3) エントリー時における重症度 (4) その他ベースラインのデータ	(1) RCT or 非RCT (2) クロスオーバー or 同時対照 (parallel) or 記録対照 (3) 前向き or 後向き (4) 各群の例数 (5) 実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6) 比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7) 追跡期間 (導入期間 + 試験期間)	(1) 主要アウトカム (2) 副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま記載	可及的に詳細を記載 (結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1) ITTの有無 (2) ランダム化の方法 (3) 盲検化の方法 (4) 併用療法
13	(1) Del Pozo A et al: Allergy 52, 576-9 (2) 1997 (3) Spain	(1) 100人 (2) 不明 (3) 急性蕁麻疹	(1) 非RCT (2) 記録対照 (3) — (4) 急性蕁麻疹100例 (5) (アニサキスアレルギーのクライテリア: 魚を摂取してから6時間以内で蕁麻疹が発症、アニサキスに対する特異的IgEがある、アニサキス抽出物のプリックテスト陽性、他の原因が除外できる) (6) — (7) —	(1) 急性蕁麻疹とアニサキスとの関連性 (2) アニサキスに感作された慢性蕁麻疹における特異的IgE	なし	急性蕁麻疹患者100人の内22人にアニサキス特異的IgEを認めた。その内8人のみがアニサキスアレルギーと診断された。(アニサキスアレルギーのクライテリア: 魚を摂取してから6時間以内で蕁麻疹が発症、アニサキスに対する特異的IgEがある、アニサキス抽出物のプリックテスト陽性、他の原因が除外できる。) 100人の内、37人は他のアレルギーが原因、55人は特発性と考えられた。アニサキスが急性蕁麻疹に発症の重要なファクターになると結論。	なし	IV	

蕁麻疹の検査 1-2: 一般臨床検査・甲状腺自己免疫

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所(国)	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT(対象群10例以上、比較群10例以上、計20例以上のもの) (2)クロスオーバー or 同時対照(parallel) or 記録対照 (3)(研究により)前向き or 後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期限+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は“不明”と記載	報告者の結論をそのまま記載	可及的に詳細を記載(結論に影響するもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は“不明”と記載		(1)ITTの有無 (2)ランダム化の評価 (3)盲検化の評価 (4)併用療法
1	(1)Kozel MM et al: Arch Dermatol 134(12): 1575-1580 (2)1998 (3オランダ	(1)220例 (2)15～79歳 (3)記載なし (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)記録対照 (3)前向き (4)－ (5)慢性蕁麻疹、血管性浮腫の受診患者に詳しく問診票に記載させ、これと限定的な検査(末梢血、血沈)をもとに皮膚科医と専門委員会が別個に原因診断を行う。一方、別の医師により精密検査(広範な臨床検査、身体診察、X線検査、培養、生検、検尿、誘発テストなど)が行われる。4～6ヶ月後に、担当の皮膚科医と専門委員会が一連の精密検査の結果も知らされた上で、再度原因診断を下す。 (6)－ (7)4～6ヶ月間	(1)詳しい問診と限定的な検査に基づく原因診断と、詳しい問診と種々の精密検査に基づく原因診断との間にどの程度の差があるかを評価する。 (2)－	1例脱落	詳しい問診と限定的な検査に基づく原因診断と、詳しい問診と種々の精密検査に基づく原因診断の一致率は87%であった。前者での見落としは、主に薬剤性と、除去によって判明した食餌性の症例であり、臨床検査が不足していたためではなかった。ただし、1例のみ寄生虫感染による症例の見落としがあり、これは臨床検査が不足していたためと考えられた。	－	Ⅲ	(1)－ (2)－ (3)－ (4)－
2	(1)片山一朗:西日皮膚 62(6):766-771 (2)2000 (3)日本	(1)92例 (2)幼児～90代 (3)記載なし (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)記録対照 (3)－ (4)急性蕁麻疹36例、慢性蕁麻疹 56例 (5)以下の項目につき測定。()内は検査例数。 総白血球数(85)、血清CRP値(70)、抗核抗体(37)、好酸球%(64)、IgE抗体(80)、肝機能(68)、CH50(52)など。 (6)－ (7)－	(1)臨床検査の異常値の出現頻度について、主に急性蕁麻疹と慢性蕁麻疹とで比較。 (2)－	－	総白血球数4000/mm3未満の症例は急性 6.25%、慢性 15%と慢性に多い。血清CRP値は急性と慢性で差がない。抗核抗体は急性の25%、慢性の44%に陽性で、慢性で陽性例が多い。血清IgEは急性、慢性ともに軽度上昇傾向。好酸球上昇、肝機能異常は少数のみ。CH50は異常例なし。	－	Ⅲ	(1)－ (2)－ (3)－ (4)－
3	(1)Toubi E et al: Allergy 59(12): 869-873 (2)2004 (3)イスラエル	(1)139例 (2)17～66歳 (3)軽症～重症 (4)2施設の受診患者	(1)非RCT (2)記録対照 (3)前向き (4)－ (5)慢性蕁麻疹(血管浮腫を含む)患者で肝機能、抗甲状腺抗体などを検査する。検査時期、回数などの記載なし。 (6)－ (7)5年間	(1)肝機能(AST)、抗甲状腺抗体(抗サイログロブリン抗体、抗ミクロゾーム抗体)の結果と、蕁麻疹の罹病期間、重症度との相関があるかを評価する。 (2)－	6例脱落	AST高値群、抗甲状腺抗体陽性群ではともに正常群にくらべ、蕁麻疹の罹病期間が有意に長かった。重症度との相関はみられなかった。	－	Ⅲ	(1)－ (2)－ (3)－ (4)－
4	(1)Leznoff A et al. Arch Dermatol 119: 636-640 (2)1983 (3)カナダ	(1)617例 (2)10～74歳 (3)軽症から重症 (4)慢性蕁麻疹は2施設の受診患者。対照群は種々の疾患で受診した1施設の患者。	(1)非RCT (2)記録対照 (3)－ (4)慢性蕁麻疹 140例、対照群477例 (5)抗サイログロブリン抗体1600倍以上が3ヶ月以上の間隔で2回以上を甲状腺自己免疫と診断。。 (6)－ (7)－	(1)慢性蕁麻疹群と対照群における甲状腺自己免疫の頻度。 (2)－	脱落なし	慢性蕁麻疹で、対照にくらべ有意に甲状腺自己免疫の頻度が高かった。	－	Ⅲ	(1)－ (2)－ (3)－ (4)－

蕁麻疹の検査 1-2: 一般臨床検査・甲状腺自己免疫

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所(国)	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT(対象群10例以上、比較群10例以上、計20例以上のもの) (2)クロスオーバー or 同時対照(parallel) or 記録対照 (3)(研究により)前向き or 後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期限+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま記載	可及的に詳細を記載(結論に影響するもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は”不明”と記載		(1)ITTの有無 (2)ランダム化の評価 (3)盲検化の評価 (4)併用療法
5	(1)O’Donnell BF et al. Br J Dermatol 153(2): 331-335 (2)2005 (3)イギリス	(1)182例 (2)12～74歳 (3)記載なし (4)1施設の受診患者。	(1)非RCT (2)記録対照 (3)－ (4)慢性蕁麻疹患者を対象として、自己血清皮内反応陽性群90例、このうちin vitroでのヒスタミン遊離試験陽性群40例(1群)、陰性群50例(2群)。自己血清皮内反応、ヒスタミン遊離試験とも陰性群92例(3群)。 (5)抗マイクロゾーム抗体、抗サイログロブリン抗体、TSH値を測定。 (6)－	(1)慢性蕁麻疹の3群における、抗マイクロゾーム抗体、抗サイログロブリン抗体の陽性頻度、TSH値について評価。 (2)－	脱落なし	1群、2群で、対照にくらべ有意に抗マイクロゾーム抗体の陽性頻度が高かった。1群、2群間では差がなかった。TSH値については有意差は得られなかった。	－	Ⅲ	(1)－ (2)－ (3)－ (4)－
6	(1)Cebeçi F et al. Eur J Dermatol 16: 402-405 (2)2006 (3)トルコ	(1)321例 (2)18～66歳 (3)記載なし (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)記録対照 (3)－ (4)慢性蕁麻疹 140例、健常対照群181例 (5)抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体を測定。 (6)－ (7)－	(1)慢性蕁麻疹群と対照群における抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体陽性の頻度。 (2)－	脱落なし	慢性蕁麻疹で、対照にくらべ有意に抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体陽性の頻度が高かった。	－	Ⅲ	(1)－ (2)－ (3)－ (4)－
7	(1)Turktas I et al. Int J Dermatol 36: 187-190 (2)1997 (3)トルコ	(1)94例 (2)16～62歳 (3)記載なし (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)記録対照 (3)－ (4)慢性蕁麻疹、血管浮腫患者94例、健常対照群80例 (5)抗マイクロゾーム抗体、抗サイログロブリン抗体を測定。 (6)－ (7)－	(1)慢性蕁麻疹・血管浮腫群と対照群における抗マイクロゾーム抗体、抗サイログロブリン抗体の陽性頻度。 (2)－	脱落なし	慢性蕁麻疹・血管浮腫で、対照にくらべ有意に抗マイクロゾーム抗体、抗サイログロブリン抗体陽性の頻度が高かった。	－	Ⅲ	(1)－ (2)－ (3)－ (4)－
8	(1)Verneuil L. et al. Dermatology 208: 98-103 (2)2004 (3)フランス	(1)45名 (2)18～71歳 (3)記載なし (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)記録対照 (3)－ (4)慢性蕁麻疹、血管浮腫患者45例、健常対照群30例 (5)抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、抗TSH受容体抗体を測定。 (6)－ (7)－	(1)慢性蕁麻疹・血管浮腫群と対照群における抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、抗TSH受容体抗体の陽性頻度。 (2)－	脱落なし	慢性蕁麻疹・血管浮腫で、対照にくらべ有意に抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体陽性、抗TSH抗体のいずれかが陽性を示す頻度が高かった。	－	Ⅲ	(1)－ (2)－ (3)－ (4)－

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

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1) 報告者 (2) 西暦年 (3) 実施場所	(1) 総数 (2) 年齢 (3) エントリー時における重症度 (4) その他ベースラインのデータ	(1) RCT or 非RCT (2) クロスオーバー or 同時対照 (parallel) or 記録対照 (3) 前向き or 後向き (4) 各群の例数 (5) 実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6) 比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7) 追跡期間 (導入期間 + 試験期間)	(1) 主要アウトカム (2) 副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は“不明”と記載	報告者の結論をそのまま記載	可及的に詳細を記載 (結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は“不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1) ITTの有無 (2) ランダム化の方法 (3) 盲検化の方法 (4) 併用療法
1	(1) Moscati R et al, Ann Emerg Med 19:12-15 (2) 1990	(1) 93人 (2) 青年 (3)(4) 中等症以上	(1) RCT (5) ジフェンヒドラミン50mg (6) 対シメチジン300mg (いずれも筋注単回)	(1) 痒み・膨疹の程度、鎮静度、膨疹範囲のスコア評価(3-4点制)	不明	30分後の評価で両群とも有意に症状を軽減 (両群間に有意差なし)	両群とも有意な鎮静性あり。ジフェンヒドラミン群でより大きな鎮静性あり。	2	
2	(1) Runge JW et al, Ann Emerg Med 21:237-42 (2) 1992	(1) 33人 (2) 成人 (3) 不明 (4) 急性蕁麻疹を含む急性アレルギー患者39人の検討の一部として解析	(1) RCT (4) ジフェンヒドラミン単独11人、シメチジン単独10人、両剤併用12人 (5) ジフェンヒドラミン50mg+シメチジン300mg併用 (6) 対ジフェンヒドラミン50mg単独、対シメチジン300mg単独 (いずれも静注)	(1) VASでの評価 (2) 痒痒、咽喉圧迫感、顔面膨張 (患者評価)	なし	30分後に症状の緩和が得られた患者数は、併用群(11/12)、ジフェンヒドラミン単独群(5/11、P=0.027)、シメチジン群(8/10、NS)。痒みに関しては併用群が最も有効だったが、ジフェンヒドラミン単独群と有意差なし (シメチジン単独群とは有意差あり)	不明	2	
3	(1) Pontasch M et al, Ann Pharmacother 27:730-1 (2) 1993	(1) 20人 (2) 成人 (3)(4) 不明	(1) 非RCT (5) ジフェンヒドラミン (6) 対ファモチジン対クロモリンナトリウム (いずれも経口)	(1) 患者満足度	不明	患者満足度はジフェンヒドラミンが最高(6/7)、ついでファモチジン(3/6)、クロモリンナトリウム(3/7)	有害事象発生はジフェンヒドラミンで3/7、ファモチジンで3/6、クロモリンナトリウム1/7	3	
4	(1) Watson N et al, Clin Exp Dermatol 25:186-9 (2) 2000	(1) 25人 (2) 成人 (3)(4) 不明	(1) RCT (5) ジフェンヒドラミン50mg (6) ファモチジン20mg (いずれも筋注単回)	(1) 痒痒 (患者評価、VAS)、(2) 膨疹の程度 (医師評価、VAS)、病変面積 (医師評価、9の法則)、鎮静度 (患者評価、VAS)	不明	30分後の評価で両群とも痒痒は有意に低下。ジフェンヒドラミンの方が効果が強かった。ファモチジンは病変面積を有意に減少させた。以上、群内評価前後比較)のみで厳密な群間比較なし	不明	2	
5	(1) Lin R et al, Ann Emerg Med 36:462-8 (2) 2000	(1) 91人 (2) 成人 (3)(4) 不明	(1) RCT (5) ジフェンヒドラミン50mg+ラニチジン50mg併用 (6) 対ジフェンヒドラミン50mg単独 (いずれも静注)	(1) 病変範囲と膨疹数 (治療前、1、2時間後)	不明	2時間後の有効率は併用群で91.7%、単独群で73.8%。併用群で膨疹数は著明に減少。	不明	2	
6	(1) Simons FE, J Allerg Clin Immunol 107:703-6 (2) 2001	(1) 817人 (2) アトピー性皮膚炎患儿 (3)(4) 不明	(1) RCT (5) セチリジン0.25mg/kg (経口、1日2回) (6) 対プラセボ	(1) 日誌による急性蕁麻疹発症の記録	不明	18か月の治療期間における蕁麻疹累計発症率はセチリジン群5.8%、プラセボ群16.2%(P<0.001)。その後の6か月の追跡期間 (薬剤投与なし) では3%と4.6%(NS)	不明	2	
7	(1) Pollack CJ et al, Ann Emerg Med 26:547-51 (2) 1995	(1) 43人 (2) 成人 (3)(4) 不明	(1) RCT (5) ジフェンヒドラミン50mg (筋注単回) + ヒドロキシジン (経口、4-8時間毎) (6) 対上記にプレドニゾロン20mg (1日2回) 追加 (4日間)	(1) 痒痒 (VAS)	なし	2-5日後の評価において両群共に有意に軽快したが、ステロイド追加群ではより強い改善が認められた (有意)。	不明	2	
8	(1) Zuberbier T et al, Acta Derm Venereol 76:296-7 (2) 1996	(1) 109人 (2) 成人 (3)(4) 不明	(1) 準RCT (5) ロラタジン10mg/日を寛解まで (6) 対プレドニゾロン50mg/日 (3日間) に引き続きロラタジン10mg/日を寛解まで	(1) 膨疹の消失	不明	5時点で評価したが、3日後では有意差あり (膨疹消失率: 93.8% 対 65.9%)	不明	2	

2. 抗ヒスタミン薬 2-2: 妊婦による抗ヒスタミン薬の使用

No	文献	対象	デザイン	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所(国)	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照(parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は“不明”と記載。	報告者の結論をそのまま記載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は“不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Seto A et al. Am J Perinatol 14: 119-124 (2)1997 (3)Canada	(1)24のcontrolled study、2000例以上、1960-1981 (2) (3)first trimesterに抗ヒスタミン薬を内服した妊婦 (4)	(1)meta-analysis	(1)児の奇形		Odds ratio: 0.76 (99%CI: 0.60-0.94)		I	
2	(1)Einarson A et al. Ann Allergy Asthma Immunol 78: 183-186 (2)1997 (3)Canada	(1)240例 (2)記載なし	(1)非RCT (2)バラレル (3)前向き (4)ヒドロキシジン群81例、セチリジン群39例(その75%は器官形成期の内服)、及び年齢などの背景をそろえた対照妊婦120例	(1)妊娠、出産、児の異常	不明	すべての評価項目において対照群と有意差なし	非該当	III	
3	(1)Schwarz EB et al. Drug Saf 31: 775-788 (2)2008 (3)USA	(1)ロラタジン内服と尿道下裂の関連についての1989-2007の論文に関するシステマティックレビューと450413の出産男児についてのメタアナリシス	(1)systematic review and meta-analysis	(1)出産男児の尿道下裂の有無		Odds ratio: 1.27 (95%CI: 0.73-2.23)		I	
4	(1)Loebstein R et al. J Allergy Clin Immunol 104: 953-956 (2)1999 (3)Italy	(1)236例 (2)平均31.7歳	(1)非RCT (2)バラレル (3)前向き (4)妊娠中にテルピナフィンを内服した妊婦118例(うち65例はfirst trimesterでの内服)、年齢を合わせた対照群118例	(1)児の奇形 (2)早産率、出生体重、発達異常	不明	児の奇形発生率に差なし。出生体重はテルピナフィン群で有意に低かったがその他の調査項目には有意差なし	非該当	III	
5	(1)Moretti ME et al. J Allergy Clin Immunol 111: 479-483 (2)2003 (3)Canada, Italy, Brazil	(1)322例 (2)平均31.69歳	(1)非RCT (2)バラレル (3)前向き (4)First trimesterにロラタジンを内服した妊婦161例、年齢を合わせた対照群161例	(1)児の奇形 (2)出産週数、出生体重	不明	いずれも調査項目にも両群間に有意差なし	非該当	III	
6	(1)Diav-Citrin O et al. J Allergy Clin Immunol 111: 1239-1243 (2)2003 (3)Israel	(1)1406例 (2)ロラタジン群は平均31.5歳、他の抗ヒスタミン薬は30.0歳、対照群は30.0歳	(1)非RCT (2)バラレル (3)前向き (4)ロラタジンを内服した妊婦210例(うち77.9%がfirst trimester)、他の抗ヒスタミン薬(アステミゾール、クロルフェニラミン、テルフェナジン、ヒドロキシジン、プロメタジン、ジメチンデン)を内服した妊婦267例(うち64.6%がfirst trimester)、対照929例	(1)児の奇形 (2)生産率、流産率、妊娠中断率、死産率、子宮外妊娠、早産率、出生週数、出生体重	不明	いずれも調査項目にも両群間に有意差なし	非該当	III	

2. 抗ヒスタミン薬 2-3: 授乳婦による抗ヒスタミン薬の使用

No	文献	対象	デザイン	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所(国)	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載。	報告者の結論をそのまま記載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Lucas BD Jr et al. Clin Pharmacol Ther 57: 398-402 (2)1995 (3)USA	(1)4人の授乳婦 (2)平均33歳	(1)非RCT、(2)対照群なし、(3)前向き、(4)4人、(5)12時間おきにterfenadine 60 mgを48時間にわたって内服させ、以後経時的に血液と母乳を採取し、血中と母乳中のterfenadineとその代謝産物の濃度を測定した。	(1)血中と母乳中のterfenadineとその代謝産物の濃度		通常量の内服をしている限り、乳汁中の薬物濃度は児の健康に影響を与える濃度にはならない	なし	V	
2	(1)Ito et al. Am J Obstet Gynecol 168: 1393-1399 (2)1993 (3)Canada	(1)838例 (2)平均31.6歳 (3)なんらかの薬剤を内服した授乳婦 (4)電話相談をしてきた母親	(1)非RCT (2)対照群なし (3)前向き (4)838例中抗ヒスタミン薬を内服した授乳婦は85例	(1)児の異常をdiarrhea, drowsiness, irritability, その他の4つに分類し、それらの異常が起こった頻度を調査	非該当	抗ヒスタミン薬を内服した授乳婦85例のうち8例に児の異常が認められ、6例がirritability(泣く、騒ぐ、興奮するなど)、1例が下痢、1例がdrowsiness(元気がない、寝てばかりいるなど)であった。	非該当	V	
3	(1)Hilbert J et al. J Clin Pharmacol 28: 234-239 (2)1988 (3)USA	(1)6人の授乳婦 (2)19~28歳、平均24歳	(1)非RCT、(2)対照群なし、(3)前向き、(4)6人、(5)40 mgのloratadineを1回内服し、以後経時的に血液と母乳を採取し、血中と母乳中のloratadineの濃度を測定した。	(1)血中と母乳中のloratadineの濃度	なし	母乳中に分泌されたのは母親が内服したloratadineのうち0.029%であり、児の健康に影響を与えるとは考えられない	なし	V	
4	(1)Spencer JP et al. Am Fam Physician 64: 119-126 (2)2001 (3)USA	不明	専門家の意見	不明	記載無し	授乳中の母親が内服した薬剤による児の危険を最小限にするための方法が列挙されたTable 1に、「乳児が直接投与を受けても安全とされている薬剤は、一般に授乳婦が飲んでも安全と思われる」との記載あり	不明	VI	

2. 抗ヒスタミン薬 2-4: 慢性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の増量

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間 + 試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可 及 的 に 詳 細 を 記 載 し、わ か ら な い 場 合 は ” 不 明 ” と 記 載	報告者の結論をそのまま掲載	可 及 的 に 詳 細 を 記 載 (結 果 に 影 響 を す る も の、報 告 者 の サ マ リー を 参 照) わ か ら な い 場 合 は ” 不 明 ” と 記 載	評 価 方 法 は 別 紙 参 照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Kameyoshi Y et al. Br J Dermatol 157:803-804 (2)2007 (3)日本	(1)21例 (2)42.5±14.1歳、36.9± 16.7歳 (3)(4)セチリジン10mgで コントロール不良例	(1)RCT (2)記録対照 (3)前向き (4)A群11例、B群10例 (5)セチリジン10mgを1-2週間投与(導入期間)し効果不十分な 症例をA群(20mg継続群)、またはB群(10mg減量群)にランダム 割り付け後、全例20mgに増量し1-2週間投与(観察期間1)、 その後割り付けに従い20mg継続(A群)または10mgに減量(B 群)しさらに1-2週間観察(観察期間2) (6)プラセボ無し、各観察期間の結果を比較 (7)1-2週間 + 2-4週間	蕁麻疹活動性スコア (膨疹数、昼間の痒み、夜間の痒み、膨 疹持続時間)	なし	増量は有効 20mg投与時(観察期間1)、両群で膨 疹、かゆみ、皮疹持続時間のすべての スコアが導入期間に対し有意に改 善したが、10mgに減量した群では観 察期間2において、膨疹、かゆみスコ アの導入期間との有意差は見られな くなった。	増量時2例眠気の訴えあり	Ⅱ	(1)なし (2)記載なし (3)なし (4)A群の2例が試験 開始前よりモン テルカスト10mg継 続、試験期間中変 更しなかった。
2	(1)Asero R. Clin Exp Dermatol 2007 Jan;32:34- 38, 2007 (2)2007 (3)ミラノ	(1)22例 (2) 28-67歳、51±12歳 (3)中等症～重症 (4)男3/女19、通常量の セチリジン(10mg)、ロラ タジン(10mg)、ミゾラス チン(10mg)、エバステ ン(20mg)で十分な効果が 得られなかった患者	(1)open study (case series) (5)第1週 セチリジン10mg錠 1日1錠、第2週 セチリジン 10mg錠1日3錠(8時間毎に1錠)。	UAS (VASIによる global score)	なし	増量により改善が認められた例は1 例のみ、他の21例ではさらなる治療 (ブレドニゾン、シクロスポリン、シク ロフォスファミド)を要した。	13例(59%)で倦怠感、眠気	V	(1)該当なし (2)該当なし (3)該当なし (4)なし
3	(1)Staevska M et al. J Allergy Clin Immunol 125:676- 682 (2)2010 (3)ブルガリア	(1)80例 (2)19-67歳、平均36.5歳 (3)中等症以上 (4)難治性のため3次医 療機関に紹介された患 者	(1)非RCT(2群への割り付けは無作為、増量に関しては非無 作為) (2)記録対照 (3)前向き (4)各40例 (5)対象を無作為にレボセチリジン群(L群)、またはデスロラタ ジン群(D群)に割り付け、各薬剤5mgを投与開始。1週間後、症 状が消退した症例は研究より脱落、症状が消退していない症 例は同じ薬剤を10mgに増量、同様に1週間後、症状が持続す る症例を対象に各薬剤を20mgに増量、さらに1週間後症状が 持続する場合には、薬剤を交換し20mgを1週間投与した。 (6)プラセボなし。増量に関する盲検化なし。各観察期間のス コアを比較。 (7)5日間 + 4週間	(1)症状が消退した 患者数 (2)蕁麻疹による不 快感(VAS)、QOL	3例(2例は 治療内容と 関連せず、1 例は不明)	増量は有効 各薬剤5mgで症状が消退した例はL 群9例、D群4例、10mgへの増量によ り症状が消退した症例はそれぞれ、8 例と7例、20mgへの増量では5例と1 例であった。各群で20mgまでの増量 で効果不十分であった例のうちデス ロラタジン20mgからレボセチリジン 20mgへの変更により7例で症状が消 退したが、逆の変更では改善は見ら れなかった。	重篤な副作用なし。増量と 眠気の程度には相関は見 られなかった。	Ⅲ	(1)なし (2)封筒法 (3)外見上区別で きないカプセルに 薬剤を封入。増量 に関しては盲検化 なし。 (4)なし

2. 抗ヒスタミン薬 2-4: 慢性蕁麻疹に対する抗ヒスタミン薬の増量

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間 + 試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可 及 的 に 詳 細 を 記 載 し、わ か ら な い 場 合 は “ 不 明 ” と 記 載	報 告 者 の 結 論 を そ の ま ま 掲 載	可 及 的 に 詳 細 を 記 載 (結 果 に 影 響 を す る も の、報 告 者 の サ マ リー を 参 照) わ か ら な い 場 合 は “ 不 明 ” と 記 載	評 価 方 法 は 別 紙 参 照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
4	(1)古川福実ら. 日 皮アレルギー 14: 97-102 (2)2006 (3)日本	(1)慢性蕁麻疹13例およ びその他の痒痒性皮膚 疾患患者計51例 (2)58.9±18.0歳 (15歳 以上) (3)情報無し (4)3施設の受診患者。 男30人、女21人。塩酸 エピナスチン20mgを1日 1回2週間以上内服し、 不十分ながらもある程 度効果が得られた者。	(1)open study (case series) (3)前向き (5)塩酸エピナスチン40mgを就寝前に1回、または朝および就 寝前に分割して内服。 (7)最大4週間	(1)全対象症例の痒 痒の程度とVASスコ アおよび皮疹の程 度(2)慢性蕁麻疹患 者の痒痒の程度と VASスコアおよび皮 疹の程度	な し	(1)痒痒の程度、痒痒のVASスコア、 皮疹の程度のいずれも増量前に比 べて有意に改善した。 (2)蕁麻疹では、その他の痒痒性皮 膚疾患よりも増量の効果が大きかつ た。	他の痒痒性皮膚疾患を含 む51例中、5例に増量投与 による副作用が出現した。 その内訳は眠気2件、倦怠 感2件、口渴1件、めまい1 件、ふらつき1件であった。 臨床検査で薬剤投与と関 連する変動はなし。	V	(1)該当なし (2)該当なし (3)該当なし (4)試験前から使 用している抗ヒス タミン薬および抗 アレルギー薬は用 法用量を変更せ ず併用した。

3. 慢性蕁麻疹の補助的治療薬 3-1:慢性蕁麻疹のH2受容体拮抗薬による治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照(parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Monroe EW et al. Arch Dermatol 117:404-407 (2)1981 (3)米国	(1)18 (2)19-68 (3)標準治療に抵抗性 (4)女性14 男性4	(1)RCT (2)クロスオーバー (3)前向き (4)患者18例 (5)hydroxyzine hydrochloride 80mg(分4)/日+cimetidine 1200mg(分4)/日 (6)hydroxyzine hydrochloride 80mg(分4)/日+placebo(分4)/日 (7)28日(実薬14日プラセボ14日)	(1)かゆみ、膨疹頻度、膨疹数、膨疹サイズをスコア化 (2)なし	なし	かゆみ、膨疹頻度、膨疹数、膨疹サイズとともに実薬群がプラセボ群と比較して有意に低値	記載なし	II	(1)脱落例なしのため不明 (2)記載なし (3)記載なし (4)なし
2	(1)Bleichen SS et al. Br J Dermatol 117:81-88 (2)1987 (3)英国	(1)40 (2)16-65 (3)chlorphenylamine 抵抗性 (4)女性23 男性17	(1)RCT (2)同時対照 (3)前向き (4)実薬21例 プラセボ19例 (5)chlorphenylamine 16mg以上(分4)/日+cimetidine 1600mg(分4)/日 (6)chlorphenylamine 16mg以上(分4)/日+placebo(分4)/日 (7)8週	(1)膨疹新生数、膨疹持続時間、かゆみをスコア化 (2)chlorphenylamine 16mg以上(分4)の有効率56%	8例(実薬群3例、プラセボ群5例)	総スコアは4週後、8週後ともに実薬群がプラセボ群に比較して有意に低値	血液検査にて異常なし	II	(1)ITT無 (2)記載なし (3)記載なし (4)なし
3	(1)Simons FER et al. J Allergy Clin Immunol 95:685-693 (2)1995 (3)カナダ	(1)16 (2)hydroxyzine グループ 53.5 ± 7.0 cetirizine グループ37.1 ± 15.3 (3)中等症 (4)女性7 男性9	(1)RCT (2)同時対照 (3)前向き (4)患者16例(hydroxyzine 群8例 cetirizine群8例) (5)hydroxyzine 25mg(分1)/日あるいはcetirizine 10mg(分1)/日+cimetidine 1200mg(分2)/日 (6)hydroxyzine 25mg(分1)/日あるいはcetirizine 10mg(分1)/日 (7)10日	(1)膨疹紅斑面積 (2)hydroxyzine あるいは cetirizine の血中濃度測定	なし	cimetidine 併用群と非併用群で膨疹紅斑面積に有意差なし	hydroxydine 群で8例中7例、cetirizine 群で8例中5例に眠気	II	(1)脱落例なしのため不明 (2)記載なし (3)記載なし (4)なし
4	(1)Paul E et al. Eur J Clin Pharmacol 31:277-280 (2)1986 (3)ドイツ	(1)45 (2)20-73 (3)不明 (4)女性23例、男性22例	(1)RCT (2)同時対照 (3)前向き (4)terfenadine 群 15 例、 ranitidine 群 15 例、 terfenadine+ranitidine群15例 (5)terfenadine 120mg(分2)、ranitidine 300mg(分2) (6)terfenadine 単独、 ranitidine 単独 あるいは terfenadine+ranitidine (7)導入期間5日+試験期間9日	(1)かゆみ(日記に記載) (2)なし	terfenadine 群 2 例、 ranitidine群2例、 terfenadine+ranitidine群2例	terfenadine+ranitidine は terfenadine 単独 および ranitidine単独に勝る	いずれの群においても数名が眠気	II	(1)ITT無 (2)記載なし (3)記載なし (4)なし
5	(1)Commens CA et al. Br J Dermatol 99:675-679 (2)1978 (3)英国	(1)25 (2)18-66 (3)不明 (4)試験終了は19名(女性6名、男性13名)	(1)RCT (2)クロスオーバー (3)前向き (4)患者19名 (5)chlorphenylamine4mg(分2)/日+cimetidine400mg(分2)/日 (6)chlorphenylamine 4mg(分2)/日+placebo(分2)/日 (7)それぞれ2週間	(1)かゆみ(日記に記載) (2)なし	6例	chlorphenylamine+cimetidine は chlorphenylamine に勝る効果を示さない	6例に眠気、1例に嘔吐、1例に口渇、1例に腹痛。血液、生化学検査にて異常なし	II	(1)ITT無 (2)記載なし (3)記載なし (4)なし

3. 慢性蕁麻疹の補助的治療薬 3-1:慢性蕁麻疹のH2受容体拮抗薬による治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症 度 (4)その他ベースラインのデー タ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照(parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載 し、わからない場合は” 不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影 響をするもの、報告者のサマ リーを参照)わからない場合は” 不明”と記載	評価方法は 別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
6	(1)Cook LJ et al. Acta Dermatovener (Stckholm) 63:265-267 (2)1983 (3)英国	(1)20 (2)18-62 (3)記載なし (4)なし	(1)RCT (2)クロスオーバー (3)前向き (4)患者18例 (5)chlorphenylamine +cimetidine (6)chlorphenylamine+placebo cimetidine+placebo (7)14日	(1)膨疹数、かゆみの 程度、かゆみの 持続時間をスコア化 (2)なし	5例	膨疹数、かゆみ程度、かゆみ 持 続 時 間 と も に chlorphenylamine +cimetidine と chlorphenylamine+placebo 間 で有意差なし	記載なし	II	(1)ITT無 (2)記載なし (3)記載なし (4)なし

3. 慢性蕁麻疹の補助的治療薬 3-2: 慢性蕁麻疹の抗ロイコトリエン薬による治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照(parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Wan KS J Dermatolog Treat 20:194-197 (2)2009 (3)台湾	(1)120 (2)18-54 (3)記載なし (4)女性46例 男性74例	(1)RCT (2)同時対照 (3)前向き (4)Hydroxydine+cetirizine群30例 Hydroxydine+famotidine群30例 Hydroxydine+montelukast群30例 placebo群30例 (5)Hydroxydine 50mg(分2)、cetirizine 10mg(分2)、famotidine 40mg(分2) (6)placebo詳細の記載なし (7)4週	(1)かゆみ、膨疹数をスコア化 (2)なし	placebo群13例	4週後、抗ヒスタミン薬2剤群の改善率23.3%、抗ヒスタミン薬+H2阻害薬群の改善率63.3%、抗ヒスタミン薬+抗ロイコトリエン薬群の改善率53.3%、placebo群の改善率0%で、抗ヒスタミン薬+抗ロイコトリエン薬群は抗ヒスタミン薬2剤群に勝る効果	Hydroxydine+cetirizine群8例、Hydroxydine+famotidine群6例 Hydroxydine+montelukast群6例	II	(1)ITT無 (2)記載なし (3)記載なし (4)なし
2	(1)Nettis E et al. Clin Exp Allergy 34:1401-1407 (2)2004 (3)イタリア	(1)81 (2)15-71 (3)記載なし (4)女性58例 男性23例	(1)RCT (2)同時対照 (3)前向き (4)desloratadine+montelukast群27例 desloratadine+placebo群27例 placebo群27例 (5)desloratadine 5mg(分1)/日+montelukast 10mg(分1)/日 (6)desloratadine 5mg(分1)/日+placebo(分1)/日 (7)8週(導入1週 実薬6週 観察1週)	(1)かゆみ、膨疹数、膨疹サイズ、出現エピソードをスコア化 (2)なし	desloratadine+montelukast 群1例 desloratadine+placebo 群2例 placebo群2例	4週後、7週後、8週後ともに総スコアでmontelukast併用群がplacebo群と比較して有意に低値	なし	II	(1)ITT無 (2)記載あり (3)記載あり (4)なし
3	(1)Di Lorenzo G et al. J Allergy Clin Immunol 114:619-625 (2)2004 (3)イタリア	(1)160 (2)18-69 (3)自己血清皮内テスト陽性、アスピリン増悪例は除外 (4)女性111例 男性49例	(1)RCT (2)同時対照 (3)前向き (4)desloratadine+montelukast群40例、desloratadine+placebo 群40例、placebo+montelukast 群40例 (5)desloratadine 5mg(分1)/日+montelukast 10mg(分1)/日 (6)desloratadine 5mg(分1)/日+placebo(分1)/日 (7)8週(実薬6週 観察2週)	(1)膨疹数、膨疹サイズ、かゆみ、睡眠障害、活動障害をスコア化 (2)placebo(分1)/日+montelukast 10mg(分1)/日およびplacebo(分1)/日+placebo(分1)/日を併せて評価	desloratadine+montelukast群およびdesloratadine+placebo群は脱落なし placebo+montelukast群は40例中27例脱落 dplacebo+placebo(分1)/日脱落	総スコアはmontelukast併用群とplacebo併用群で有意差なし	極軽微な事象が少数あり	II	(1)ITT不明 (2)記載あり (3)記載あり (4)なし
4	(1)Erbagci Z et al. J Allergy Clin Immunol 110:484-488 (2)2002 (3)トルコ	(1)30 (2)30-56 (3)抗ヒスタミン薬抵抗性 NSAIDs不耐症9例、自己血清陽性例11例を含む (4)女性21例 男性9例	(1)RCT (2)クロスオーバー (3)前向き (4)15例ずつ (5)montelukast 10mg(分1)/日 6週(cetirizine適宜服用) (6)placebo(分1)/日 6週(cetirizine適宜服用) (7)group A: montelukast 6週 placebo 6週、group B: placebo 6週 montelukast 6週	(1)膨疹数、かゆみをスコア化 (2)なし	なし	montelukast群で総スコアは有意に低下、cetirizine使用量はmontelukast群で有意に低下	5例の女性に軽微な頭痛	II	(1)脱落例なしのため不明 (2)記載あり (3)記載なし (4)なし
5	(1)Sanada S et al. Arch Dermatol Res 297:134-138 (2)2005 (3)日本	(1)25 (2)4-72 (3)抗ヒスタミン薬に抵抗、NSAIDs不耐症7例、自己血清皮内テスト陽性7例を含む (4)	(1)非RCT (2)症例集積研究(対照なし) (3)前向き (4)該当なし (5)従来の治療にmontelukast 10mg(分1)/日併用 (6)なし (7)1週以上	(1)膨疹数、膨疹持続時間、かゆみをスコア化 (2)なし	なし	著効8例、有効4例、軽度効果3例、変化無し7例、悪化3例	記載なし	V	(1)該当せず (2)該当せず (3)該当せず (4)(抗ヒスタミン薬、トラネキサム酸、ステロイド)

3. 慢性蕁麻疹の補助的治療薬 3-2: 慢性蕁麻疹の抗ロイコトリエン薬による治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症 度 (4)その他ベースラインのデー タ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載 し、わからない場合は” 不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影響 をするもの、報告者のサマ リーを参照)わからない場合は” 不明”と記載	評価方法は 別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
6	(1)Bagenstose SEet al. J Allergy Clin Immunol 113:134-140 (2)2004 (3)米国	(1)95 (2)12以上 (3)抗ヒスタミン薬抵抗 性 (4)NSAIDs不耐症9例、 自己血清陽性例11例 を含む	(1)RCT (2)同時対照 (3)前向き (4)Zafirlukast群48例 placebo群47例 (5)Zafirlukast 20mg(分1)/日+cetirizine 10mg(分1)/日 (6)placebo(分1)/日+cetirizine 10mg(分1)/日 (7)導入3週+観察4〜6週	(1)膨疹数、膨疹サ イズを患者自身と担 当医でスコア化 (2)なし	併用群3例、プラ セボ群6例脱落あ り	両群間で有効率に有意差無 しZafirlukast併用群でVAS評 価総スコアのみが有意に低 下、自己血清皮内テスト陽性 群で有効率の低下が有意差 あり	なし	II	(1)ITT無 (2)記載なし (3)記載なし (4)なし

3. 慢性蕁麻疹の補助的治療薬 3-3: 慢性蕁麻疹のジフェニルスルフォンによる治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症 度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載 し、わからない場合は” 不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載 (結果に影響 をするもの、報告者のサマ リーを参照) わからない場合は” 不明”と記載	評価方法は 別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Engin B et al. JEADV 22:481- 486 (2)2008 (3)トルコ	(1)68 (2)16-60 (3)抗ヒスタミン薬抵抗 性 (4)女性47男性21、自己 血清皮内テスト陽性47 例を含む	(1)RCT (2)同時対照 (3)前向き (4)desloratadine+dapsone群40例 desloratadine単独群28例 (5)desloratadine 10mg/日+dapsone 50mg/日群 (6)desloratadine 10mg/日単独群 (7)試験3ヶ月+観察3ヶ月	(1)かゆみ、膨疹数 をスコア化 (2)なし	脱落3例 (desloratadine+da psone群2例 desloratadine単独 群1例)	3ヶ月後に総スコア、VASスコ アともにdapsone併用群が単 独群と比較して有意に低下	dapsone群で38例中3例 (吐き気2例、頭痛倦怠感 1例)	II	(1)ITT無 (2)記載なし (3)該当せず (4)なし
2	(1)Cassano N et al. Acta Derm Venereol 85:254- 255 (2)2005 (3)イタリア	(1)11 (2)27-68 (3)抗ヒスタミン薬抵抗 性重症 (4)女性7例 男性4例	(1)非RCT (2)症例集積研究 (対照なし) (3)前向き (4)実薬11例 (5)cetirizine 10mg/日+dapsone 25mg/日 (効果不十分例に は50mg/日へ増量) (6)なし (7)試験2週以上	(1) 効 果 を remission 、 improvement 、 unchangedで評価 (2)	なし	11例中9例が3ヶ月以内に remission	なし	V	(1)該当せず (2)該当せず (3)該当せず (4)なし

3. 慢性蕁麻疹の補助的治療薬 3-4:慢性蕁麻疹のグリチルリチン製剤による治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の 方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間 + 試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可 及 的 に 詳 細 を 記 載 し、わ か ら な い 場 合 は “ 不 明” と 記 載	報 告 者 の 結 論 を そ の ま ま 掲 載	可 及 的 に 詳 細 を 記 載 (結 果 に 影 響 を す る も の、報 告 者 の サ マ リー を 参 照) わ か ら な い 場 合 は “ 不 明 ” と 記 載	評 価 方 法 は 別 紙 参 照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)旗持 淳ほか MINOPGAGEN MEDICAL REVIEW 34:294-295 (2)1989 (3)日本	(1)8 (2)11-53 (3)記載なし (4)	(1)非RCT (2)症例集積研究 (対照なし) (3)前向き (4)8例 (5)抗ヒスタミン薬+グリチロン錠2〜6錠/日 (6)なし (7)2週から6週	(1)かゆみ、膨疹数を 主観的に判定 (2)なし	なし	8例中3例が改善	なし	V	(1)該当せず (2)該当せず (3)該当せず (4)なし
2	(1)石田啓 MINOPGAGEN MEDICAL REVIEW 6:119-124 (2)1961 (3)日本	(1)13 (2)17-63 (3)記載なし (4)女性9例 男性4例	(1)非RCT (2)症例集積研究 (対照なし) (3)前向き (4)13例 (5)グリチロン錠6〜9錠/日 (6)なし (7)6日から22日	(1)かゆみ、発赤、膨 疹をスコア化 (2)なし	なし	13例中著効1例、効果4例	なし	V	(1)該当せず (2)該当せず (3)該当せず (4)なし
3	(1)中平正美ほか 新薬と臨床 5: 927-933 (2)1956 (3)日本	(1)10 (2)記載なし (3)記載なし (4)なし	(1)非RCT (2)症例集積研究 (対照なし) (3)前向き (4)10例 (5)強力ネオミノファーゲンC5〜10ml (6)なし (7)不明	(1)症状を主観的に、 著効、良効、効果、 無効と判定 (2)なし	なし	10例中良効2例、有効1例、無効4 例、不明3例	なし	V	(1)該当せず (2)該当せず (3)該当せず (4)なし
4	(1)阿部清雄. 診察 室 7:122-126 (2)1955 (3)日本	(1)19 (2)記載なし (3)記載なし (4)なし	(1)非RCT (2)症例集積研究 (対照なし) (3)前向き (4)19例 (5)強力ネオミノファーゲンC5〜10ml (6)なし (7)不明	(1)症状を主観的に、 著効、有効、無効と 判定 (2)なし	なし	19例中著効1例、有効7例、無効11例	なし	V	(1)該当せず (2)該当せず (3)該当せず (4)なし

3. 慢性蕁麻疹の補助的治療薬 3-5:慢性蕁麻疹のワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液による治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照(parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の⼿法(薬剤の名称・量・投与⼿法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与⼿法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は”不明”と記載	評価⼿法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の⼿法 (3)盲検化の⼿法 (4)併用療法
1	(1)安田利顕ほか. 西⽇皮膚 41: 552-559 (2)1979 (3)日本	(1)100 (2)15-89 (3)軽微から高度を含む (4)なし	(1)RCT (2)同時対照 (3)前向き (4)50例 (5)ノイロトロピン特号3ml注射液3管/週 (6)5%ブドウ糖液3ml3管/週 (7)2週	(1)かゆみ、膨疹数を主観的に判定しスコア化 (2)なし	実薬群5例、 プラセボ群7例	改善度は両群間で傾向差あり、有用率は実薬群62.7%、プラセボ群42.8%で両群間に有意差あり	なし	II	(1)ITT無 (2)記載なし (3)記載なし (4)なし
2	(1)竹村 司ほか. 基礎と臨床 16: 379-386 (2)1982 (3)日本	(1)26 (2)不明 (3)不明 (4)なし	(1)非RCT (2)症例集積研究(対照なし) (3)前向き (4)26例 (5)ノイロトロピン特号3ml注射液1から10管/回 (6)なし (7)不明	(1)かゆみを主観的に判定し、著効、有効、やや有効、無効の4段階にて評価 (2)なし	なし	26例中7例が有効以上	なし	V	(1)ITT無 (2)記載なし (3)記載なし (4)抗ヒスタミン薬
3	(1)佐久間満里子 ほか. 皮膚科紀要 84:289-293 (2)1989 (3)日本	(1)13 (2)不明 (3)不明 (4)なし	(1)非RCT (2)症例集積研究(対照なし) (3)前向き (4)13例 (5)ノイロトロピン特号3ml注射液2管/週 (6)なし (7)8週	(1)かゆみ、膨疹数を主観的に判定しスコア化して、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化と評価 (2)なし	2例	11例中8例が軽度改善以上	なし	V	(1)ITT無 (2)記載なし (3)記載なし (4)抗ヒスタミン薬
4	(1)増子倫樹ほか. 新薬と臨床38: 93-100 (2)1991 (3)日本	(1)10 (2)10-69 (3)不明 (4)なし	(1)非RCT (2)症例集積研究(対照なし) (3)前向き (4)10例 (5)ノイロトロピン特号3ml注射液2管/回、週2回 (6)なし (7)5週	(1)かゆみ、膨疹数を主観的に判定しスコア化して、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化と評価 (2)なし	なし	10例中9例が改善以上	なし	V	(1)ITT無 (2)記載なし (3)記載なし (4)抗ヒスタミン薬

3. 慢性蕁麻疹の補助的治療薬 3-6: 慢性蕁麻疹のトラネキサム酸による治療

No	文献	対象	デザイン	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所(国)	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Laurberg G et al.Acta Derm Venereol 57:369-370 (2)1997 (3)Denmark	(1)17例 (2)10-60歳 (3)記載なし (4)慢性蕁麻疹。AEの例数記載なし。全例にC1INH値の軽度低下がみられた。	(1)RCT二重盲検 (2)クロスオーバー (3)前向き (4)17例 (5)、(6)Tranexamic acid群(T群)1g3回/日、プラセボ群記載なし (7)各薬剤の投薬期間は4週間で、中間にwashout1週間を設ける。	(1)蕁麻疹、かゆみ、血管性浮腫を4段階のスコアで表し、期間中の平均値で判定する。 (2)血液検査(白血球数、肝腎機能等)	記載なし	無効 プラセボ群とT群の間に有意差なし。	下痢が1例	II	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法の記載なし (3)盲検化の方法の記載なし (4)併用療法記載なし
2	(1)Asero R et al.Int Arch Allergy Immunol 152:384-9 (2)2010 (3)Italy	(1)8 例 (2)14-72歳 (3)抗ヒスタミン薬、ステロイド内服に抵抗性を示す慢性蕁麻疹 (4)血漿中D-dimer上昇	(1)非RCT (2)なし (3)前向き (4)8例 (5)、(6)Tranexamic acid1g3回/日+nadoheparin11400IU/日scを2週間(抗ヒスタミン薬の併用については症例の判断に一任されていた。) (7)投薬期間は2週間、その後1カ月の経過観察。	(1)皮膚症状を治療終了時に判定 (2)血液検査(血漿D-dimer)	なし	有効 8例中5例は有効。うち1例は4週間後慢性蕁麻疹を再発し、残り4例は時々蕁麻疹が再発した。	記載なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法の記載なし (3)盲検化の方法の記載なし (4)併用療法記載なし

3. 慢性蕁麻疹の補助的治療薬 3-7: 慢性蕁麻疹の抗不安薬の治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1) 報告者 (2) 西暦年 (3) 実施場所 (国)	(1) 総数 (2) 年齢 (3) エントリー時における重症度 (4) その他ベースラインのデータ	(1) RCT or 非RCT (対象群10例以上、比較群10例以上、計20例以上のもの) (2) クロスオーバー or 同時対照 (parallel) or 記録対照 (3) (研究により) 前向き or 後向き (4) 各群の例数 (5) 実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6) 比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7) 追跡期間 (導入期限+試験期間)	(1) 主要アウトカム (2) 副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま記載	可及的に詳細を記載 (結論に影響するもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は”不明”と記載		(1) ITTの有無 (2) ランダム化の評価 (3) 盲検化の評価 (4) 併用療法
1	(1) Hashiro M, J Dermatol 22:686-689 (2) 1995 (3) 日本	(1) 1例 (2) 35歳 (3) 心理テスト (MAS, SDS, CMI) で高得点を呈した慢性蕁麻疹患者 (4) 外来受診患者	(1) case study (2) 症例報告 (3) 前向き (4) 1例 (5) ketotifen (2-1 mg/day), alprazolam (0.8-0.4mg/日), maprotiline hydrochloride (10mg/日)	(1) 蕁麻疹の症状	-	1~2回/週の薬剤内服でコントロールできるまでに蕁麻疹は改善した。慢性蕁麻疹を伴う、不安やうつ症状が強い患者には心理学的治療を考慮すべきである。	なし	V	(1) ITTなし (2) ランダム化の方法の記載なし (3) 盲検化の方法の記載なし (4) ketotifen fumarate (1mg/日)
2	(1) Hashiro M et al. J Dermatol Sci 11:209-213 (2) 1996 (3) 日本	(1) 43例 (2) 21-67歳 (3) 心理テスト (MAS, SDS, CMI) で高得点もしくは低得点を呈した慢性蕁麻疹患者 (4) 外来受診患者	(1) 非RCT (2) 症例集積研究 (3) 前向き (4) 心理テスト高得点群23例 (psychotropics使用11例、非使用12例)、心理テスト低得点群17例 (psychotropics使用13例、非使用4例) (5) alprazolam 1.2mg/3回/日 (14例)、fludiazepam 0.5mg/2回/日 (1例)、clotiazepam 10mg/日 (1例)、maprotiline 20mg/日 (1例)、d-chlorpheniramine maleate (6 mg/2回/日), 2; clemastine (1 mg/2回/日), 3; cyproheptadine (4 mg/3回/日), 3; mequitazine (3 mg/2回/日), 3 homochlocyclizine (10 mg/2回/日), 3; hydroxyzine (10 mg 睡前), 2; ketotifen (1 mg/2回/日), 10; terfenadine (60 mg/2回/日), 11; oxatomide (30 mg/2回/日), 5; azelastine (1 mg/2回/日), 6. (6) なし (7) 6カ月	(1) 蕁麻疹の頻度と程度、(2) -	3例が脱落	追跡2カ月後では、いずれも改善度に有意な差はみられなかったが、6カ月後では、心理テスト低得点群は、抗不安薬投与群は非投与群に比べ症状がやや改善した。一方、高得点群では抗不安薬投与群は、非投与群に比べ症状が有意に改善した。	なし	IV	(1) ITTなし (2) ランダム化の方法の記載なし (3) 盲検化の方法の記載なし (4) d-chlorpheniramine maleate (6mg/2回/日) (2例)、clemastine (1mg/2回/日) (3例)、cyproheptadine (4mg/3回/日) (3例)、mequitazine (3mg/2回/日) 3例、homochlocyclizine (10mg/2回/日) (3例)、hydroxyzine (10mg/1就寝前/日) (2例)、ketotifen (1mg/2回/日) (10例)、terfenadine (60mg/2回/日) (11例)、oxatomide 30mg/2回/日 5例、azelastine (1mg/2回/日) (6例)

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

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間＋試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可 及 的 に 詳 細 を記載し、わ か ら ない 場 合 は ” 不 明 ” と 記 載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載 (結果に影響 をするもの、報告者のサマリーを 参照) わからない場合は”不明”と 記載	評価方法は 別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Grattan CEH et al, Brit J Dermatol 143: 365–372 (2)2000 (3)イギリス	(1)30例 (2)19－72歳 (3)重症 (4)ASST陽性,大学病院 (1カ所)、病院皮膚科 外来 (2カ所)	(1)RCT二重盲検 (2)同時対照 (3)前向き (4)セチリジン20mgに加え、CsA (サンディミュン) 4 mg/kg 4週 間、プラセボ4週間 (5)実薬群20例、プラセボ群10例 (6)プラセボ: identical-appearing soft gelatin capsule (7)導入期間1週間、投与期間4週間	(1)1日ごとの重症度 スコア(膨疹数、瘡 痒)	1例(実薬 群)気分不 良+無効	4週間後蕁麻疹活動性スコアは対照 群に対して実薬群では有意に改善し ていた。また、実薬群19例中8例で活 動性スコアが投与前の25%以下に 改善していたが、プラセボ群ではそ のような例はなかった。 シクロスポリンは慢性蕁麻疹の治療 に有効である。	知覚異常、消化器症状、頭 痛、倦怠感	Ⅱ	(1)ITTなし (2)ランダム化の方 法記載あり randomization schedule generator (3)盲検化の方法: (4)併用療法:セチ リジン20mg
2	(1)Di Gioacchino M et al, Allergy Asthma Proc 24:285–290 (2)2003 (3)イタリア	(1)40例 (2)18–60歳 (3)重症 (4)ASST陽性	(1)RCT二重盲検 → 症例集積研究 (2)同時対照 (3)前向き (4)CsA群20例、対照 (セチリジン) 群20例 (5)CsA群: CsA 5mg/kg/day 8wks, 4 mg/kg/day 8 wks、 (6)対照群:セチリジン 10mg/day 8 wks (7)9ヶ月	(1)蕁麻疹活動性 (瘡 痒、膨疹)、再燃回 数	開始2週間 後に対照群 20例中16例 で激しい症 状を認めた ため、全員 に対しCsA を投与。投 与終了後激 しい症状の ため、2例が 観察期間に 脱落した。	RCT開始2週間後、16例でステロイド を必要とする激しい症状の再燃を認 めたため盲検を中止した。増悪例は いずれも対照群であったためRCT中 止。全例に同じ投与量・法でCsAを投 与した。 CsA投与終了時 (16週後)、経過観察 終了時とも重症度は有意に低下して いた。40例中16例は9ヶ月終了時 にも寛解状態であった。	血清クレアチニン上昇	Ⅱ～Ⅳ	(1)ITTなし (2)ランダム化の方 法記載なし (3)盲検化の方法 記載なし (4)併用療法: rescue antihistamines
3	(1)Vena GA et al, J Am Acad Dermatol 55:705– 709 (2)2006 (3)イタリア	(1)99例 (2)成人 (各群の平均、 44.0, 37.1, 41.7歳) (3)重症 (4)ASST記載無し、18カ 所の外来クリニック	(1)RCT二重盲検 (2)同時対照 (3)前向き (4)A群(16-wk CsA群): 31例、B群(8-wk CsA群): 33例、C群 (placebo群): 35例 (5)セチリジン 10 mg/day (就寝前)に加え、A群: CsA(Neoral) 5 mg/kg (Day 0–13), 4 mg/kg (day 14–27), 3 mg/kg (day 28–投 与期間終了)、B群: 同様に8週間CsA後、8週間placebo、C群: 16週間プラセボ (6)プラセボ: 記載無し (7)導入期間: 1週間、投与期間: 16週間、追跡期間: 24週 (投 与終了後8週間の無治療期含む)	(1)重症度スコア、 rescue treatmentの 必要数、主観的症 状改善度スコア (患 者)、DLQI	(1)試験期間 (16週)中: A 群7例、B群 12例、C群 17例 (プラセ ボ投与群で は無効のため) (2)投与終了 後観察期間 中: A群1 例、B群1例	16-wkCsA群では、他の2群に対し治 療失敗例が少なかった。 8週後、A,B群はC群に対し、重症度 スコア、DLQI、主観的症狀改善度ス コアのいずれにおいても有意の改善 を認めた。16週後も、A,B群の重症度 スコアはC群に対し有意に改善してい た。24週後には、いずれの評価項目 でも3群に有意差は見られなかった。 セチリジンにCsAを追加する治療は CIUの治療として有用である。	CsA群では血清クレアチニ ン上昇 (6例)、他に消化管 症状、知覚異常、感染症 有害事象のために脱落した 4例に見られた事象は、高 血圧2例、前胸部痛1例、脂 漏性皮膚炎の悪化1例。	Ⅱ	(1)ITTあり (2)記載なし (3)記載なし (4)併用療法:セチ リジン10mg
4	(1)Baskan EB et al, J Dermatolog Treat 15:164–168 (2)2004 (3)トルコ	(1)20例 (2) 30–64歳 (3)重症 (4)ASST陽性	(1)RCT open (2)同時対照 (3)前向き (4)各10例 (5)セチリジン20 mg/dayに加えCsA 4mg/kg 1ヶ月または3ヶ 月 (6)なし (7)1または3ヶ月	(1)蕁麻疹活動性ス コア (膨疹数、瘡痒)	記載無し	3ヶ月群の8例、1ヶ月群の5例で有 効。両群とも平均蕁麻疹活動性スコ アは投与開始1ヶ月後、投与前に比 較し有意に改善した。しかし3カ月群 では、その後さらなる有意の変化は なく、両軍の投与終了時の蕁麻疹活 動性スコアに有意差は見られなかつ た。 CsAは、慢性蕁麻疹に対して有効だ が、1ヶ月を超えての使用は症状改 善のためには意義が少ない。	多毛、頭痛、悪心、高血圧 などが見られたが、CsA中 止を要するものはなかつ た。	Ⅱ	(1)ITT無し (2)(3)いずれも記 載無し (4)セチリジン 10 mg/day

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

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間 + 試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載 (結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
5	(1)Loria MP et al, Immunopharmacol Immunotoxicol 23:205-213 (2)2001 (3)イタリア	(1)20例 (2)19-64歳 (3)重症 (4)	(1)非RCT (open controlled) (2)同時対症 (3)前向き (4)各10例 (5)CsA 5 mg/kg/day for 8 wks (6)prednisone 20 mg/day for 8 wks (7)8 wks	(1)蕁麻疹活動性スコア (痒痒、紅斑、膨疹数)	なし	CsA群9例で症状の完全な抑制、試験期間終了後2例しか再燃 (受診) なかった。Prednisone群でも同様に有効であったが、投与終了後4例で再燃をみた	軽度 (頭痛、悪心、振戦)	Ⅲ	ITTなし、非ランダム、open

4.慢性蕁麻疹の試行的治療 4-2: 慢性蕁麻疹のIVIGによる治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンスのレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Pereira C et al, Eur Ann Allergy Clin Immunol 39:237-242 (2)2007 (3)ポルトガル	(1) 29例 (2) 歳 (3) 重症難治性 (4) ASST陽性	(1) 非RCT (2) 症例集積研究(対照群なし) (3) 前向き (4) (5) 4週ごとにIVIG 0.15g/kg, 6か月から51カ月 (6) (7)	(1) 症状スコア (2) 経口抗ヒスタミン薬の必要性	3例(1例副作用、2例無効(5回投与まで))	26例で有効(19例症状の完全寛解)。20例は12ヶ月間無症状の状態が持続した。寛解導入までに必要な静注の回数は症例により大きく異なった。	不明	V	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
2	(1)O'Donell BF et al, Br J Dermatol 138:101-106 (2)1998 (3)英国	(1) 10例 (2) 24-75歳 (3) 重症難治性 (4) ASST陽性、抗ヒスタミン薬、ステロイド、4例はシクロスポリンも、無効	(1) 非RCT (2) 症例集積研究(対照群なし) (3) 前向き (4) (5) cetirizine 20 mglに加え、IVIG 0.4 g/kg 5日間 (7) (6) (7) 2、6、24週後	(1) 蕁麻疹活動性スコア(膨疹数、かゆみ)、VAS (2)	なし	10例中9例で有効(3例は3年以上寛解、2例は一時的に寛解、4例は改善)	頭痛(全例、6例で重症)、悪心(5例)、軽度発熱(4例)、刺入部の静脈炎(3例)、インフルエンザ様症状(2例)	V	(1)無 (2)該当せず (3)該当せず (4)セチリジン 10mgを1日2回
3	(1)Asero R, Allergy 55: 1099-1101 (2)2000 (3)イタリア	(1) 3例 (2) 59歳、49歳、1例は不明(記載なし) (3)2例はASST陽性、そのうち1例はHRT陽性、他は陰性	(1) 非RCT (2) 症例集積研究(対照群なし) (3) 前向き (4) (5) 各症例のもとの治療に加え、IVIG 0.4 g/kg 5日間 (6) (7) 6週	(1) VAS、活動性スコア (2)	なし	1例では3週間寛解、その後再燃、1例はまったく無効、1例では1ヶ月以内はやや軽減、その後再燃 有効例でもその程度、期間が限られたことから有用とはいえないと評価	なし	V	(1)無 (2)該当せず (3)該当せず (4)抗ヒスタミン薬(ヒドロキシジン、セチリジン、フェキソフェナジン)+ステロイド内服

4.慢性蕁麻疹の試行的治療 4-3: 慢性蕁麻疹の血漿交換による治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンスの レベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間 + 試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載 (結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Grattan CE et al, Lancet 339(8801):1078-80 (2)1992 (3)英国	(1) 8例 (2) 22-64歳 (3) 重症 (4) 自己血清皮内テスト (ASST) 陽性、病悩期間 11-15ヶ月 (平均 26.1ヶ月)	(1) 非RCT (2) 症例集積研究 (対照群なし) (3) 前向き (4) (5) 血漿交換 (5日間で3回、血漿計 4.2-9.0Lを交換。症例1ではこれを2回、他症例は1回施行) (6) なし (7) 症例1では9ヶ月、症例3,4,5は2ヶ月。症例2は4週間、他は不明	(1) 蕁麻疹活動性スコア (膨疹数、持続時間、発斑頻度、そう痒) (2)	なし	6例で有効 (治療後2例でほぼ症状消失した。2例は各2ヶ月、3週間症状なく、その後再燃。残る2例は一時的に症状が改善した。)。2例ではほとんど効果無し	不明	V	
2	(1)Jiang X et al. Ther Apher Dial 12:505-508 (2)2008 (3)中国	(1) 1例 (2) 29歳 (3) 重症 (4) ASST未実施	(1) 非RCT (2) 症例報告 (3) 前向き (4) (5) DFPP (1回に4.0Lの血漿を処理、24日間で計3回施行) (6) なし (7) 血漿交換を実施後1年間メチルプレドニゾンとシクロスポリンを内服した。	(1) 紅斑、痒み (2) IgE、IgG	なし	DFFPと免疫抑制剤の併用は血漿交換単独よりも有効かもしれない。	なし	V	(4)メチルプレドニゾン (20 mg/day), シクロスポリンA (5 mg/kg・BW, 12 hourly, 経口)
3	(1)石地尚興ら 臨床皮膚科 61(12):1017-1020 (2)2007 (3)日本	(1)1例 (2)67歳 (3)重症 (4)ASST陽性	(1) 非RCT (2) 症例報告 (3) 前向き (4) (5) DFPP (1回に3.0Lの血液を処理、週2回のペースで3回施行) (6) なし (7) 不明	(1) 症状 (2) ASST	なし	血漿交換を3回行い、いずれも血漿交換後2日間は膨疹消失したが3日目には再燃した。血漿交換後のASSTは陰性、廃液の皮内テストは陽性	なし	V	

4.慢性蕁麻疹の試行的治療 4-4: 慢性蕁麻疹のワーファリンによる治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンスのレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載 (結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1a	(1)Parslew R et al. Clin Exp Allergy 30:1161-1165 (2)2000 (3)英国	(1) 3例 (2) 38-54歳 (3) 重症 (4) 下記open study (文献1b)で著効を示した3例、自己血清皮内テスト (ASST)陰性	(1)RCT (2)クロスオーバー (3)前向き (4)3例 (5)下記試験で確認されたINR 2.0-2.5を維持する量のワーファリン含有カプセル、またはプラセボカプセルを1日1回内服 (6)実薬、プラセボをランダムに1ヶ月間ずつ投与 (7)4ヶ月	(1)VASによるglobal score (2) -	なし	warfarin投与中に有意の効果がみられた	不明	II	(1)無し (2)第三者 (薬局) による (具体的な記載無し) (3)薬局で、外見上区別のつかないカプセルを1ヶ月分ずつ瓶に入れて配布 (4)無し
1b	(1)Parslew R et al. Clin Exp Allergy 30:1161-1165 (2)2000 (3)英国	(1) 8例 (2) (3) 重症 (4) angioedema	(1) 非RCT (2) 症例集積研究 (3) 前向き (4) (5) ワーファリン内服、INR 2.0-2.5に達してから3ヶ月間観察、中止後INR正常化後2ヶ月間観察。併用療法無し (6) (7) INR 2.0-2.5に達してから3ヶ月間観察、中止後INR正常化後2ヶ月間観察	(1)VASによるglobal score (2) -	なし	6例で有効 (3例で著効)、2例で無効	不明	V	(1)無し (2) 該当せず (3) 該当せず (4) 無し
2	(1) Mahesh PA et al. Indian J Dermatol Venereol Leprol 75:187-189 (2)2009 (3)インド	(1) 5例 (2) 31-45歳 (3) 重症、ステロイド依存性 (4) 4例ASST陽性、1例陰性	(1) 非RCT (2) 症例集積研究 (対照群なし) (3) (4) (5) 1mgより開始、1週毎に増量し最大2-5mg (6) (7) 2-5ヶ月	(1)全般改善度 (total, partial, or none) (2) -	なし	total response 2例、partial response 2例、none 1例	1例月経過多	V	(1) (2)該当せず (3)該当せず (4)ステロイド
3	(1) Barlow RJ, et al. Br J Dermatol 126:415-6 (2)1992 (3)英国	(1) 4例 (2) 20-64歳 (3) 重症、ステロイド依存性 (4)	(1) 非RCT (2) 症例集積研究 (対照群なし) (3) (4) (5) (6) (7)	(1)症状 (2) -	なし	いずれも無効 (1例はワーファリン治療中に症状が改善したがワーファリン中止後も再燃がなく著者らはワーファリンの効果ではないと評価している)	不明	V	(1) (2)該当せず (3)該当せず (4)抗ヒスタミン薬、ステロイド

4.慢性蕁麻疹の試行的治療 4-5: 慢性蕁麻疹のメトトレキサートによる治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンスの レベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Montero Mora P, et al. Rev Alerg Mex 51:167-72 (2)2004 (3)メキシコ	(1) 7例 (2) (3) (4)自己血清皮内テスト(ASST)陽性	(1) 非RCT (2) 症例集積研究(対照群なし) (3) (4) (5) 10 – 15 mg/week (6) (7) 6週間	(1) 症状 (2) –	不明	有効	不明	V	Spanish
2	(1)Gach JE, et al., Br J Dermatol 145:340-3 (2)2001 (3)英国	(1) 2例 (2) 42, 37歳 (3) 重症(ステロイド依存性) (4) ASST陰性	(1) 非RCT (2) 症例報告 (3) 後ろ向き (4) (5) 前治療に加え、MTX 15 mg/week または12.5 mg/week (6) 該当せず (7)	(1) 症状、ステロイド投与量 (2) –	該当せず	2例とも有効(ステロイド離脱、および、減量が可能であった)。ただし中止により再燃が見られた。	不明	V	(1) (2)該当せず (3)該当せず (4)ステロイド内服を含めた元の治療を継続(症例1: プレドニゾロン40-60mg、シクロスポリン300mgを含む。症例2: プレドニゾロン5mg)
3	(1)Perez A et al. Br J Dermatol 162:191-194 (2)2010 (3)英国	(1)16例 (2)30-75歳 (3)重症(ステロイド依存性) (4)2例の血管性浮腫、4例の蕁麻疹様血管炎を含む	(1) 非RCT (2) 症例集積研究(対照群なし) (3) 後ろ向き (4) (5) 15 mg/week または12.5 mg/week (6) 該当せず (7) 明確な記載なし	(1) 症状、ステロイド投与量 (2) –	該当せず	16例中10例(慢性蕁麻疹8例、蕁麻疹様血管炎2例、血管性浮腫1例)で有効。2例はステロイド離脱、7例はステロイド減量できた。ステロイド依存性慢性蕁麻疹に対する治療に有用である。なお、治療効果と自己免疫機序(自己血清皮内テスト、好塩基球ヒスタミン遊離試験により確認)には関連がみられなかった。	薄毛、疲労感	V	(1) (2)該当せず (3)該当せず (4)ステロイド内服を含めた元の治療を継続

4. 慢性蕁麻疹の試行的治療 4-6: 慢性蕁麻疹のシクロfosファミドによる治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンスのレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間 + 試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載 (結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Asero R. Clin Exp Dermatol 30:582-3 (2)2005 (3)イタリア	(1) 1例 (2) 50歳 (3) 重症 (4) 自己血清皮内テスト (ASST)陽性、シクロスポリン無効	(1) 非RCT (2) 症例報告 (3) (4) (5) 経口、前治療 (プレドニゾン25mg、セチリジン10mg)に加え、シクロfosファミド 100mg (1.5 mg/kg) 5 days/week、1年 (6) (7) 1年	(1) 蕁麻疹重症度 (詳細記載なし) (2) ASST	該当せず	有効 (ステロイド離脱、セチリジン10mg継続中症状無し)。ASST陰性化。	なし	V	(1)該当せず (2)該当せず (3)該当せず (4)
2	(1)Bernstein JA, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 89:212-4 (2)2002 (3)米国	(1) 1例 (2) 45歳 (3) 重症 (4) ステロイド依存性、ASST陽性	(1) 非RCT (2) 症例報告 (3) (4) (5) 静注、シクロfosファミド 初回500mg、2週ごとに100mgずつ1500mgまで増量し、その後4週ごとに1500mg投与、合計8ヶ月間 (6) (7) 8か月+12か月	(1) 症状 (2) ASST	該当せず	有効 (シクロfosファミド開始4週後よりステロイド漸減、6ヶ月後寛解し、ステロイド離脱)。終了後1年間は時に軽度の膨疹を認める程度で継続治療を必要としなかった。ASSTは陰性化した。	軽度悪心	V	(1)該当せず (2)該当せず (3)該当せず (4)ステロイド内服を含めた元の治療を継続

4.慢性蕁麻疹の試行的治療 4-7: 慢性蕁麻疹のタクロリムスによる治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンスのレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Kessel A et al. J Am Acad Dermatol 52:145-8 (2)2005 (3)イスラエル	(1) 19例 (2) 33±11.5歳 (3) 重症 (4)自己血清皮内テスト(ASST)記載無し	(1) 非RCT (2) 症例集積研究(対照群なし) (3) 前向き (4) (5) 0.05-0.07 mg/kg/day 4w, 0.025-0.035 mg/kg/day 6w, 1mg/day 2w (total 12w)。もとの治療は継続と思われるが明確な記載なし。 (6) (7) 12週(有効例10例についてはさらに3カ月)	(1) 症状スコア(膨疹数、発斑回数、膨疹の平均径、持続時間、そう痒)	脱落2例(副作用腹痛、下痢、頭痛)	12例有効(9例著効、抗ヒスタミン薬も不要となり、うち2例はステロイドも離脱)、5例無効。 有効例のうち10例を、試験終了後さらに3カ月間観察したところ、3例は寛解維持、3例は軽度再燃(抗ヒスタミン薬のみで抑制可)、4例は完全に再燃が見られた。	軽度下痢(6例)、腹痛(2例)、指、足、口唇の不快感(2例)	V	(1)無し (2)該当せず (3)該当せず (4)記載なし

4.慢性蕁麻疹の試行的治療 4-8: 慢性蕁麻疹のミコフェノール酸による治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンスの レベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Shahar E, et al. Int J Dermatol 45:1224-7 (2)2006 (3)イスラエル	(1) 9例 (2) 32-53歳 (3) ステロイドを要する患者 (4) 全例自己血清皮内テスト(ASST)陽性	(1) 非RCT (2) 症例集積研究(対照群なし) (3) 前向き (4) (5) ミコフェノール酸モフェチル2000 mg/day (6) (7) 2週間+12週間観察	(1)蕁麻疹活動性スコア(膨疹数、痒み) (2) rescue medication (抗ヒスタミン薬、ステロイド)	無し	試験終了時、蕁麻疹活動性スコア、1週間に必要とした抗ヒスタミン薬、ステロイド量は有意の改善を示した。全例でプレドニゾンは不要となった。試験終了6ヶ月後もリバウンドはみられず、無症状の状態が持続していた。	無し	V	(1)無し (2)該当せず (3)該当せず (4)元の治療(抗ヒスタミン薬、ステロイド)

4.慢性蕁麻疹の試行的治療 4-9: 慢性蕁麻疹の抗IgE抗体による治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンスのレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エンリ－時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Spector SL et al. Ann Allergy Asthma Immunol 99:190-193 (2)2007 (3)米国	(1)3例 (2)27,32,48歳 (3)中等症以上 (4)抗ヒスタミン薬、抗ロイコトリエン薬、H2拮抗薬でコントロール不良の患者	(1)非RCT (2)症例報告 (3)前向き (4) (5)2週毎にomalizumab 300mg、または375mgを投与 (6) (7)3例各々で、6ヶ月、2ヶ月、および明確な記載無し	(1)症状 (2)anti-IgE receptor antibody level	無し	3例とも有効	不明	V	
2	(1)Kaplan AP et al. J Allergy Clin Immunol 122: 569-573 (2)2008 (3)米国	(1)12例 (2)18-75歳 (3)中等症以上 (4)抗ヒスタミン薬内服中もほぼ毎日膨疹が出現している患者、自己血清皮内テスト(ASST)陽性、total IgE 700IU/ml以下	(1)非RCT (2)症例集積研究 (3)前向き (4) (5)すべての蕁麻疹治療を中止後4週間偽薬を投与、その後体重および血清IgE値に応じて2または4週毎にomalizumabを投与(用量は気管支喘息治療に準じ添付文書に従った) (6) (7)16週	(1)UAS (2)rescue medication (hydroxyzine), DLQI	無し	7例で症状完全に消退、4例で症状は持続するが改善、1例で無効	無し	V	
3	(1)Magerl M et al. J Allergy Clin Immunol 126: 665-666 (2)2010 (3)ドイツ	(1)8例 (2)32-57歳 (3) (4)難治性(EAACIガイドラインの3rd line therapyまでに反応しなかった患者)	(1)非RCT (2)症例集積研究 (3)前向き (4) (5)2-6週毎にomalizumab300mgまたは150mgを投与 (6) (7)記載なし	(1)蕁麻疹活動性スコア (2)	無し	7例で著効、残りの1例でも有効であったが他の7例に比較すると効果は弱かった。	重篤な有害事象無し	V	
4	(1)Vestergaard C et al. Acta Derm Venereol. 90:443-444 (2)2010 (3)デンマーク	(1)2例 (2)33,57 (3)重症 (4)難治性(omalizumabを除く既存の治療に反応しなかった患者)	(1)非RCT (2)症例集積研究 (3)前向き (4) (5)4週毎にomalizumab300mgまたは150mgを投与 (6) (7)4週毎の受診計8回	(1)UAS (2)DLQI	無し	2例とも著効	1例でabdominal side-effects	V	

5. アスピリン蕁麻疹 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

No	文献	対象	デザイン	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所(国)	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1) Colanardi MC et al. Ann Allergy Asthma Immunol 100:82-5 (2)2008 (3)Italy	(1)79例 (2)14－68歳 (3)病歴で1種類以上のNSAIDsでURまたはAE (4)大学病院受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)79例 (5)single-blind, placebo-controlled challenge,parecoxib40mg/回iv (6)生理食塩水 (7)48時間	(1)皮膚症状の出現の有無 (2)－	脱落なし	parecoxibは安全性が高い (1)全例、皮疹の誘発はなし	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
2	(1)Asero R. Clin Exp Dermatol 32:661-3 (2)2007 (3)Italy	(1)17例 (2)22－74歳 (3)病歴上、NSAIDsでURまたはAEが誘発された経験のある慢性蕁麻疹患者 (4)大学病院受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)17例 (5)single-blind, placebo-controlled challenge, etoricoxib 60mg/回po, paracetamol375mg/回po (6)ta1c 100mg (7)1負荷につき2時間	(1)皮膚症状の出現の有無 (2)－	脱落なし	etoricoxibとparacetamolは安全性が高い (1)etoricoxib:は全例で陰性。paracetamol:は実施した16例全例で陰性。	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
3	(1)Muratore L et al. Ann Allergy Asthma Immunol 98:168-71 (2)2007 (3)Italy	(1)37例 (2)平均34.3歳 (3)病歴上、過去2年間にアスピリンまたはその他のNSAIDsで、URまたはAEの経験がある患者 (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)37例 (5)single-blind, placebo-controlled challenge、 etoricoxib25 mg/回poを2時間おきに4回 →誘発なければ、10日後に100mg/回を2回/日、2日間 (6)lactose (7)約12日間	(1)皮膚症状の出現の有無 (2)－	脱落なし	etoricoxibは安全性が高い (1)etoricoxibは 3例で陽性。(全身性蕁麻疹)	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
4	(1)Sanchez-Borges et al. Ann Allergy Asthma Immunol 95:154-8 (2)2005 (3)Venezuela	(1)58例 (2)13- 66歳 (3)負荷試験によりアスピリンまたはその他のNSAIDsで、URまたはAEが誘発された患者 (4)多施設に受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)58例 (5)double-blind challenge、 etoricoxib120 mg/回po, celecoxib200mg/回 (6)なし (7)24時間	(1)皮膚症状の出現の有無 (2)－	脱落なし	etoricoxibとcelecoxibは安全性が高い (1)etoricoxib:は4/54例で陽性。celecoxibは6/56例で陽性。	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
5	(1)Zembowicz A et al. Arch Dermatol 139:1577-82 (2)2003 (3)USA	(1)18例 (2)17－65歳 (3)慢性特発性蕁麻疹かつアスピリン負荷試験陽性である患者 (4)多施設の受診患者	(1)RCT (2)クロスオーバー (3)前向き (4)18例 (5)randomised, double-blind, placebo-controlled challenge.初日にアスピリン負荷試験で陽性を確認後、8日目と15日目に rofecoxibかcelecoxibの負荷試験を実施する。同意が得られた患者には、陽性コントロールとしてnaproxenの負荷試験も追加する。Placeboとは外観から識別できないようにする。 rofecoxib37.5 mg /回po, celecoxib300mg (6)記載なし (7)15日間	(1)皮膚症状の出現の有無 (2)－	脱落なし	rofecoxibとcelecoxibはともに安全性が高い (1)rofecoxib,celecoxibはともに全例陰性。Naproxenは5/7例が陽性。	なし	II	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし

5. アスピリン蕁麻疹 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

No	文献	対象	デザイン	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所(国)	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリ時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
6	(1)Nettis E et al. Immunopharmacol Immunotoxicol 23:343-54 (2)2001 (3)Italy	(1)829例 (2)14-86歳 (3)病歴で1種類以上のNSAIDsでURまたはAEを経験した患者 (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4) 829例 (5)single-blind, placebo-controlled challenge, nimesulide (COX-2選択性阻害薬) 10, 20,30,40mg/回po, paracetamol 100,200,300,400mg/回po (6)talc (7)48h	(1)皮膚症状の出現の有無 (2)ー	脱落なし	nimesulideは安全性が高い (1)nimesulideは62/715例(8.6%)が陽性, paracetamolは13/114例(9.6%)が陽性,	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
7	(1)Quercia O et al. J Investig Allergol Clin Immunol 18:163-7 (2)2008 (3)Italy	(1)65例 (2)女性40例mean 50.1, 男性25例mean49.5 (3)病歴上NSAIDsで症状を経験した患者 (69%蕁麻疹・血管性浮腫、3%鼻炎、1.5% anaphylactoid shock) (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)65例 (5)single-blind, placebo-controlled challenge, etoricoxib (COX-2選択性阻害薬)45, 90mg/回po (6)talc (7)48時間	(1)症状の出現の有無 (2)ー	脱落なし	etoricoxibは安全性高い。 97%は陰性。 2/65例が陽性(蕁麻疹1例、血管性浮腫1例)	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
8	(1)Inomata N et al. J Dermatol 34:172-7 (2)2007 (3)Japan	(1)20例 (2)5- 76歳 (3)病歴上NSAIDsで蕁麻疹・血管性浮腫を経験した患者 (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)20例 (5)single-blind, or double-blind placebo-controlled challenge, アスピリン負荷試験が陽性であることを確認し, meloxicam 10mg/回po, etodolac200mg/回po, tiaramide 100mg/回po。陽性対照としてacetoaminophen200mg/回po, loxoprofen60mg/回po, (6)lactose (7)1負荷につき3時間以上観察	(1)皮膚症状の出現の有無 (2)ー	脱落なし	tiaramide> meloxicam> acetoaminophenの順に安全性が高い 陽性率: meloxicam33%, etodolac53.3%, tiaramide21.4%, acetoaminophen38.5%, loxoprofen100%	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
9	(1)Domingo MV et al. J Investig Allergol Clin Immunol 16:364-6 (2)2006 (3)Spain	(1)114 例 (2)mean45.81歳 (3)病歴上2種以上のNSAIDsで症状を経験した患者,またはアスピリン負荷試験陽性患者 (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)114例 (5)single-blind placebo-controlled challenge, meloxicam 7.5, 15mg/回po (6)lactose (7)記載なし	(1)症状の出現の有無 (2)ー	脱落なし	meloxicamは安全性が高い。 (1)5/114例(4.38%)が陽性(蕁麻疹)。	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
10	(1)Liccardi G et al. Eur Ann Allergy Clin Immunol 37:50-3 (2)2005 (3))Italy	(1)9例 (2)16- 68歳 (3)paracetamolまたは nimesulide、または非古典的なNSAIDsで皮膚症状を経験したことがある患者 (4)多施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)9例 (5)single-blind placebo-controlled challenge, celecoxib max200mg/回po (6)lactose (7)全試験期間が約8-10日間	(1)皮疹の出現の有無 (2)ー	脱落なし	celecoxibは安全性が高い。 (1)1/9例(11.2%)が陽性。	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし

5. アスピリン蕁麻疹 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

No	文献	対象	デザイン	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所(国)	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
11	(1)Nettis E et al. Ann Allergy Asthma Immunol 95:438-42 (2)2005 (3)Italy	(1)141例 (2)14-74歳 (3)病歴上1種以上のNSAIDsで皮膚症状を経験した患者 (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)141例 (5)single-blind placebo-controlled challenge, etoricoxib 22.5, 67.5mg/回po (6)ta1c (7)1負荷に1日間観察、負荷の間隔は7日間	(1)皮膚症状の出現の有無 (2)-	脱落なし	etoricoxibは安全性が高い (1)2/141例(1.4%)が陽性。	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
12	(1)Viola M et al. Int Arch Allergy Immunol 37:145-50 (2)2005 (3)Italy	(1)120例 (2)18-86歳 (3)病歴上1種以上のNSAIDsで症状を経験した患者(皮膚症状76.7%,呼吸器症状8.3%,両者10.8%) (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)120例 (5)single-blind placebo-controlled challenge, celecoxib50, 150mg/回po (6)ta1c (7)6時間	(1)症状の出現の有無 (2)-	脱落なし	celecoxibは安全性高い。 (1)1/120例が陽性(蕁麻疹)。病歴で皮膚症状のみ経験した患者の98.9%は陰性。	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
13	(1)Celik G et al. J Asthma 42:127-31 (2)2005 (3)Turkey	(1)75例 (2)38.2±1.4歳 (3)病歴上2種以上のNSAIDsで症状を経験した患者(皮膚症状のみは43例(57.3%)) (4)大学病院の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)75例 (5)single-blind placebo-controlled challenge, celecoxib max 200mg/回po (6)lactose (7)1日	(1)皮膚症状の出現の有無 (2)-	脱落なし	celecoxibは安全性高い (1)全例陰性。	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
14	(1)Sanchez-Borges M et al. Ann Allergy Asthma Immunol 94:34-8 (2)2005 (3)Venezuela	(1)28例 (2)10-61歳 (3)病歴上2種以上のNSAIDsで症状を経験した患者、または負荷試験(アスピリン500mgまたはibuprofen)陽性患者 (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)28例 (5)single-blind placebo-controlled challenge, rofecoxib 50mg/回po, valdecoxib 40mg/回po (6)記載なし (7)1負荷に1日間観察、負荷の間隔は2週間	(1)皮膚症状の出現の有無 (2)-	脱落なし	rofecoxibとvaldecoxibは安全性が高い。 (1)rofecoxibは2/28例が陽性(血管性浮腫)。 valdecoxib は1/28例が陽性(蕁麻疹)。	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
15	(1)Senna G et al. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2004 36:215-8 (2)2004 (3)Italy	(1)76例 (2)16-79歳 (3)病歴上、過去1年間に2種以上のNSAIDsで症状を経験した患者(皮膚症状18例) (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)76例 (5)single-blind placebo-controlled challenge, rofecoxibmax 25mg/回po,celecoxib max 15mg/回po,meloxicam max 15mg/回po (6)ta1c (7)薬剤1種類につき3日間、interval 5日以上	(1)皮膚症状の出現の有無 (2)-	脱落なし	rofecoxib、meloxicam、celecoxibは安全性が高い。 (1)rofecoxib1/17例(1.3%), celecoxib2/16例(6.56%), meloxicam2/16例(4.1%)は陽性。	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし

5. アスピリン蕁麻疹 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

No	文献	対象	デザイン	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所(国)	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
16	(1)Senna GE et al.Eur Ann Allergy Clin Immunol 35:393-6 (2)2003 (3)Italy	(1)381例 (2)16-72歳 (3)病歴上、過去1年間に2種以上のNSAIDsで症状を経験した患者(皮膚症状308例(80.9%)) (4)多施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4) 381例 (5)single-blind placebo-controlled challenge, nimesulide max 100mg/回po,meloxicam max 15mg/回po (6)記載なし (7)薬剤1種類につき4日間、2年間観察	(1)皮膚症状の出現の有無 (2)ー	脱落なし	nimesulideや meloxicamは安全性高い。 (1)nimesulide (98.4%), meloxicam(95.4%)は陰性。	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
17	(1)Perrone MR et al.Int Arch Allergy Immunol 132:82-6 (2)2003 (3)Italy	(1)216例 (2)18-87歳 (3)病歴上、NSAIDsで症状を経験した患者(内服72時間以内に発症し、被疑薬が1種類のエピソードに限る)(皮膚症状は79.6%) (5)多施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4) 216例 (5)single-blind placebo-controlled challenge, rofecoxib 6.25mg/回→18.75mg/回po(累計25mg) (6)talc (7)2日間	(1)皮膚症状の出現の有無 (2)ー	脱落なし	rofecoxibは安全性高い。 (1)1/216例(0.46%)が陽性(蕁麻疹)。	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
18	(1)Confino-Cohen R et al. Allergy Asthma Pro24:281-4 (2)2003 (3)Israel	(1)24例 (2)20-85歳 (3)病歴上、2種類以上のNSAIDsで症状を経験した患者 (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4) 24例 (5)open challenge, nabumetone(COX-2選択性 1000mg/回) (6)なし (7)12ヶ月	(1)症状の出現の有無 (2)ー	脱落なし	nabumetoneは安全性高い。 (1)2/24例は陽性。(1例は蕁麻疹、1例はそう痒。そう痒がでた症例はその後、再投与時に無症状)。	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
19	(1)Quiralte J et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 89:63-6 (2)2002 (3)Spain	(1)15例 (2)14-60歳 (3)病歴上、1種類以上のNSAIDsで蕁麻疹/血管性浮腫を経験した患者 (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)15例 (5)single-blind placebo-controlled challenge, rofecoxibmax 25mg/回po,陽性対照としてparacetamol, meloxicam,nimusulide, piroxicam, diclofenac, アスピリンの順に負荷試験を行い、陽性となった時点で確定診断とする。 (6)lactose (7)1負荷につき1-3時間観察	(1)皮膚症状の出現の有無 (2)ー	脱落なし	rofecoxibは安全性高い。 (1)全例陰性。	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
20	(1)Pacor ML et al. Clin Exp Allergy. 32:397-400 (2)2002 (3)Italy	(1)104例 (2)mean35.6歳 (3)病歴上、1種類以上のNSAIDsで蕁麻疹/血管性浮腫を経験した患者 (4)多施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)104例 (5)double-blind placebo-controlled challenge, rofecoxib 6.25mg→6.25mg→12.5mg/回po(累計25mg) (6)talc (7)1負荷につき6時間観察	(1)皮膚症状の出現の有無 (2)ー	脱落なし	rofecoxibは安全性高い。 rofecoxibは全例陰性。	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし

5. アスピリン蕁麻疹 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

No	文献	対象	デザイン	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所(国)	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
21	(1)Bavbek S et al.J Asthma 36:657-63 (2)1999 (3)Turkey	(1)140例 (2)16-70歳 (3)病歴上、アスピリンないしNSAIDsで症状を経験した患者(皮膚症状のみ45%) (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)140例 (5)single-blind placebo-controlled challenge, nimesulide100mg, meloxicam 7.5mg, rofecoxib 25mg po (6)記載なし (7)1種類につき1日間、異なる薬剤のinterval 3日間	(1)症状の出現の有無 (2)-	脱落なし	rofecoxibはnimesulide,meloxicamより安全性が高い。 (1)nimesulide18/127例(14.3%)、meloxicam 5/61例(8.1%)、rofecoxibは1/51(2.0%)が陽性。rofecoxib陽性例はアナフィラキシーが誘発された。NSAIDsによるアナフィラキシーの既往者。	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
22	(1)Sánchez Borges M et al. Ann Allergy Asthma Immunol 87:201-4 (2)2001 (3)Venezuela	(1)110例 (2)8-74歳 (3)病歴上、1種類以上のNSAIDsで蕁麻疹/血管性浮腫を経験した患者 (4)多施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)110例 (5)single-blind placebo-controlled challenge, nimesulide累計100mg, meloxicam 累計15mg,celecoxib 200mg、rofecoxib 累計25mg po。予めエピソードの被疑薬による負荷試験を行い陽性であることを確認する。 (6)記載なし (7)記載なし	(1)皮膚症状の出現の有無 (2)-	脱落なし	rofecoxibはcelecoxib meloxicam、nimesulideよりで安全性高い。 (1)nimesulide21.3%、meloxicam 17.3%、celecoxib 33.3%、rofecoxibは3.0%が陽性。	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
23	(1)Nettis E (2)2001 (3)Italy	(1)148例 (2)14-79歳 (3)病歴上、NSAIDsで蕁麻疹(血管性浮腫の合併の有無を問わず)を経験した患者 (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)148例 (5)single-blind placebo-controlled challenge, meloxicam 累計7.5mg (6)talco (7)3日間	(1)症状の出現の有無 (2)-	脱落なし	meloxicamは安全性高い。 (1)2/148例(1.35%)が陽性。	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし

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

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載 (結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Sharpe GR et al. Br J Dermatol 129:580-583 (2)1993 (3)英国	(1)21 (2)18-65 (3)不明 (4)2ヶ月以上の罹患歴	(1)RCT (2)クロスオーバー (3)前向き (4)19例 (5)cetirizine 10mg(分1)/日 (6)placebo (分1)/日 (7)1週placebo+3日wash out+1週cetirizine	(1)かゆみ、膨疹をVASにて判定 皮膚描記による膨疹閾値を計測 (2)なし	2例	かゆみ、膨疹ともcetirizineが有意に抑制、膨疹閾値もcetirizineが有意に抑制	記載なし	II	(1)ITT無 (2)記載なし (3)記載なし (4)なし
2	(1)Krause LB et al. Br J Dermatol 110:73-79 (2)1984 (3)英国	(1)10 (2)18-38 (3)抗ヒスタミン薬抵抗性 (4)全例女性	(1)RCT (2)クロスオーバー (3)前向き (4)10例 (5)terfenadine120mg(分2)/日 (6)placebo(分2)/日 (7)導入期間3日+試験期間6日+追跡期間3日	(1)皮膚描記による膨疹閾値を計測 (2)オープンスタディを追加	なし	terfenadine 群で膨疹形成閾値が有意に増加	プラセボ群で倦怠感2例	II	(1)ITT不明 (2)記載なし (3)記載なし (4)なし
3	(1)Cap JP et al. Hautarzt 36:509-511 (2)1985 (3)ドイツ	(1)27 (2)不明 (3)不明 (4)5例はコリン性蕁麻疹合併	(1) RCT (2)クロスオーバー (3)前向き (4)患者群27例 (5)ketotifen24mg(分2)/日 (6)プラセボ(分2)/日 (7)3ヶ月(実薬1ヶ月+プラセボ1ヶ月+実薬1ヶ月)	(1)かゆみと膨疹の程度を0-3のスコア化 (2)コリン性蕁麻疹への有効性評価あり	3例	有効率95.8% (プラセボ群と比較して有意に改善)	ケトチフェン群倦怠感3例、めまい1例、集中不良1例、ざ瘡の悪化1例、体重増加1例、プラセボ群倦怠感2例、気分不良1例、両者で体重増加2例、倦怠感1例	II	(1)ITT無 (2)記載なし (3)記載なし (4)なし
4	(1)Breathnach SM et al. Clin Exp Dermatol 8:463-476 (2)1983 (3)英国	(1)50 (2)16-57(31±1.6) (3)不明 (4)女性31 男性9	(1) RCT (2)クロスオーバー (3)前向き (4)各群10から12例 (5)Chlorphenilamine 16mg(分4)、Mepyramine 150mg(分3)、Promethazine 50mg(分1)、Ketotifen 2mg(分2)、Cyproheptadine 16mg(分4)、Hydroxydine 40mg(分4)、Trimeprazone 30mg(分3) (6)投薬なし (7)48時間以上間隔で1日投薬	(1)皮膚描記メーターによる膨疹形成 (2)なし	Trimeprazone 30mg(分3)で4例	Chlorphenilamine 16mg(分4)、Mepyramine 150mg(分3)、Promethazine 50mg(分1)、Ketotifen 2mg(分2)、Cyproheptadine 16mg(分4)、Hydroxydine 40mg(分4)、Trimeprazone 30mg(分3)のいずれも有意に膨疹抑制	種々の頻度で傾眠	II	(1)ITT無 (2)記載なし (3)記載なし (4)なし
5	(1)Ormerod AD et al. Dermatologica 117:5-8 (2)1986 (3)英国	(1)20 (2)不明 (3)不明 (4)	(1)RCT二重盲検 (2)クロスオーバー (3)前向き (4)10例 (5)brompheniramine 24mg(分2)/日, terfenadine 120mg(分2)/日 (6)brompheniramine, terfenadineの比較対照 (7)6週間	(1)独自のスコア化 (2)なし	4例	terfenadine 群、brompheniramine 群ともにベースラインより有意にスコア減少。brompheniramine 群がterfenadine 群より有意にスコアが低下	brompheniramine 投与群は2例鎮静作用にて脱落	II	(1)ITT無 (2)記載なし (3)記載なし (4)なし
6	(1)Krause LB et al. Br J Dermatol 112:447-453 (2)1985 (3)英国	(1)16 (2)18-67 (3)不明 (4)なし	(1)RCT二重盲検 (2)同時対照 (3)前向き (4)chlorpheniramine群8例、astemizole群8例 (5)chlorpheniramine 12mg(分3)/日、astemizole30mg(分3)/日 (6)chlorpheniramine、astemizoleの比較対照 (7)8週	(1)皮膚描記メーターによる膨疹閾値を計測 (2)症状をスコア化して日記にて記録	1例	膨疹径および膨疹閾値の変化ではchlorpheniramine 群、astemizole 群ともにベースラインとは改善したが、astemizole 群はchlorpheniramine 群より有意に改善	眠気はchlorpheniramine 群と astemizole 群で有意差なし。	II	(1)ITT無 (2)記載なし (3)記載なし (4)なし

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

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の 方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間 + 試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可 及 的 に 詳 細 を 記 載 し、わ か ら な い 場 合 は ” 不 明 ” と 記 載	報 告 者 の 結 論 を そ の ま ま 掲 載	可 及 的 に 詳 細 を 記 載 (結 果 に 影 響 を す る も の、報 告 者 の サ マ リー を 参 照) わ か ら な い 場 合 は ” 不 明 ” と 記 載	評 価 方 法 は 別 紙 参 照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
7	(1)森田栄伸ほか. 西日皮 65:172- 174 (2)2003 (3)日本	(1)13 (2)19-74 (3)不明 (4)なし	(1)非RCT (2)症例集積研究 (対照なし) (3)前向き (4)13例 (5)olopatadine 10mg (分2) / 日 (6)なし (7)試験期間8週	(1)皮 膚 描 記 に よ る 膨 疹 を ス コ ア 化 (2)なし	1例	12例中、著明改善3例、改善6例、や や改善および無効3例	眠気1例	V	(1)ITT不明 (2)なし (3)なし (4)なし

6. 物理性蕁麻疹の治療 6-2: 寒冷蕁麻疹の抗ヒスタミン薬による治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照(parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の 方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Siebenhaar F et al. J Allergy Clin Immunol 123:672-679 (2)2009 (3)ドイツ	(1)30 (2)18-71 (3)不明 (4)女性20 男性10	(1)RCT (2)クロスオーバー (3)前向き (4)30例 (5)desloratadine 5mg(分1)/日、desloratadine 20mg(分1)/日 (6)placebo (分1)/日 (7)各1週 wash out 2週	(1)寒冷負荷による膨疹サイズと閾値を計測 (2)なし	なし	desloratadine 5mg群、desloratadine 20mg群ともに有意に膨疹抑制、desloratadine 20mg群はdesloratadine 5mg群より有意に膨疹抑制 desloratadine 5mg群、desloratadine 20mg群ともに有意に膨疹閾値抑制、desloratadine 20mg群はdesloratadine 5mg群より有意に膨疹閾値抑制	記載なし	II	(1)ITT無 (2)記載なし (3)記載なし (4)なし
2	(1)Magerl M et al. Allergy 62:1465-1468 (2)2007 (3)ドイツ	(1)22 (2)35-55 (3)不明 (4)女性20 男性2	(1)RCT (2)クロスオーバー (3)前向き (4)不明 (5)検査10時間前にebastine 20mg服用 (6)検査10時間前にplacebo服用 (7)wash out7日以上	(1)寒冷負荷による膨疹サイズとかゆみをスコア化 (2)なし	なし	ebastine群は22例中4例が膨疹形成したが、placebo群は22例中17例が膨疹形成した(有意差あり)。かゆみ、灼熱感もebastine群が有意に低下	なし	II	(1)ITT不明 (2)A群はebastine,placeboの順、B群はplacebo、ebastineの順に投与 (3)記載なし (4)なし
3	(1)Debertret L et al. J Am Acad Dermatol 48:578-583 (2)2003 (3)フランス	(1)28 (2)15-60 (3)罹病期間6ヶ月以上 (4)女性20、男性7	(1) RCT (2)クロスオーバー (3)前向き (4)mizorastin群13例、placbo群14例 (5)mizorastine 10mg(分1)/日 (6) placebo (分1)/日 (7)1週でwash out 2週	(1)Ice cube testによる膨疹径 (2)なし	1例	mizorastine群が有意に膨疹径を抑制	なし	V	(1)ITT無 (2)記載なし (3)記載なし (4)なし

6. 物理性蕁麻疹の治療 6-3: 寒冷蕁麻疹の耐性誘導

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間 + 試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載 (結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)von Mackensen YA et al. Br J Dermatol 157:835-836 (2)2007 (3)ドイツ	(1)16 (2)16-66 (3)不明 (4)女性13 男性3	(1)非 RCT (2)症例集積研究 (対照なし) (3)後向き (4)16例 (5)cold bath therapy (6)治療前 (7)不明	(1)膨疹誘発閾値温度 (2)なし	2例	平均誘発温度が23 (16-28)℃から18 (12-25)℃へ低下	全身の膨疹誘発2例 (脱落)	V	(1)ITT不明 (2)該当せず (3)該当せず (4)なし
2	(1)Black AK et al. Lancet 2:964 (2)1979 (3)ドイツ	(1)19 (2)不明 (3)不明 (4)	(1)非 RCT (2)症例集積研究 (対照なし) (3)前向き (4)19例 (5)cold challenge (15℃ 5min) (6)治療前 (7)5-20日	(1)cold challenge (15℃ 5min) (2)血中ヒスタミン濃度測定	3例	16例中12例にtolerance誘導 (うち6ヶ月以上維持できたのは2例)	喘鳴、頭痛、気分不良	V	(1)ITT無 (2)該当せず (3)該当せず (4)なし

6. 物理性蕁麻疹の治療 6-4: 日光蕁麻疹の抗ヒスタミン薬による治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間 + 試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載 (結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Grundmann SA et al. Br J Dermatol 158:1384-1386 (2)2008 (3)ドイツ	(1)4 (2)36-63 (3)不明 (4)	(1)非RCT (2)症例集積研究 (対照なし) (3)前向き (4)患者4例 (5)cetirizine 20mg (分2) / 日、loratadine 20mg (分2) / 日、fexofenadine 240mg (分2) / 日、montelukast 10mg (分1) / 日のcombination (6)投与前 (7)1週	(1)日光および紫外線による膨疹誘発 (2)なし	なし	日光および紫外線誘発にて膨疹形成なし	なし	V	(1)ITT不明 (2)該当せず (3)該当せず (4)なし
2	(1)Beattie PE et al. Arch Dermatol 139:1149-1154 (2)2003 (3)スコットランド	(1)34 (2)不明 (3)不明 (4)	(1)非RCT (2)症例集積研究 (対照なし) (3)前向き (4)患者34例 (5)抗ヒスタミン薬服用 (詳細不明) (6)投与前 (7)試験期間1週	(1)Phototest による膨疹誘発 (2)なし	なし	34例中12例が著効、12例が有効、10例が無効	記載なし	V	(1)ITT不明 (2)該当せず (3)該当せず (4)なし
3	(1)Bilsland D et al. Photodermatol Photoimmunol Photomed 8:62-64 (2)1991 (3)英国	(1)6 (2)22-77 (3)不明 (4)女性3 男性3	(1)RCT (2)クロスオーバー (3)前向き (4)患者6例 (5)cetirizine 10mg (分1) / 日、terfenadine 120mg (分2) / 日 (6)投与前 (7)服薬2日 (wash out 7日)	(1)Phototest による膨疹誘発閾値の変化 (2)なし	なし	cetirizine、terfenadine ともに膨疹誘発閾値は有意に上昇	1例は喘息の悪化、1例は倦怠感	II	(1)ITT不明 (2)不明 (3)不明 (4)なし

6. 物理性蕁麻疹の治療 6-5: 日光蕁麻疹の免疫抑制薬による治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間＋試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は“不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載 (結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は“不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Hughes R et al.Clin Exp Dermatol 34:660-662 (2)2009 (3)アイルランド	(1)2 (2)38、33 (3)重症 (4)女性	(1)非 RCT (2)症例集積研究 (対照なし) (3)前向き (4)患者2例 (5)免疫グロブリン0.4g/kg/日、5日間 (6)投与前 (7)3〜6コース	(1)日光および紫外線による膨疹誘発 (2)なし	なし	2例とも寛解 (1年以上)	記載なし	V	(1)ITT不明 (2)該当せず (3)該当せず (4)なし ※1例はシクロスポリリン (5mg/kg) で無効
2	(1)Maksimovic L et al.Dermatology 218:252-254 (2)2009 (3)フランス	(1)1 (2)41 (3)重症 (4)男性	(1)非 RCT (2)症例集積研究 (対照なし) (3)前向き (4)患者1例 (5)免疫グロブリン0.4g/kg/日、4日間 (6)投与前 (7)1回投与	(1)Phototest による膨疹誘発 (2)なし	なし	寛解 (1年)	記載なし	V	(1)ITT不明 (2)該当せず (3)該当せず (4)抗ヒスタミン薬
3	(1)Correia I et al. Photodermatol Photoimmunol Photomed 24:330-331 (2)2008 (3)ポルトガル	(1)1 (2)27 (3)重症 (4)男性	(1)非 RCT (2)症例集積研究 (対照なし) (3)前向き (4)患者1例 (5)免疫グロブリン0.5g/kg/日、5日間 (6)投与前 (7)2回投与	(1)Phototest による膨疹誘発 (2)なし	なし	寛解 (1.5年)	記載なし	V	(1)ITT不明 (2)該当せず (3)該当せず (4)なし
4	(1)Darraz S et al. Ann Dermatol Venereol 131:65-69 (2)2004 (3)フランス	(1)1 (2)32 (3)重症 (4)女性	(1)非 RCT (2)症例集積研究 (対照なし) (3)前向き (4)患者1例 (5)免疫グロブリン (0.5g/kg/日を1日間、1g/kg/日を2日間) (6)投与前 (7)3回投与	(1)Phototest による膨疹誘発 (2)なし	なし	寛解 (1年)	記載なし	V	(1)ITT不明 (2)該当せず (3)該当せず (4)抗ヒスタミン薬、PUVA
5	(1)Güzelbery O et al. Allergy 63:1563-1565 (2)2008 (3)ドイツ	(1)1 (2)52 (3)重症 (4)女性	(1)非 RCT (2)症例集積研究 (対照なし) (3)前向き (4)患者1例 (5)Omalizumab (150mg/日) (6)投与前 (7)1回投与	(1)日光および紫外線による膨疹誘発 (2)なし	なし	4週以内に寛解	記載なし	V	(1)ITT不明 (2)該当せず (3)該当せず (4)なし
6	(1)Edström DW et al. Photodermatol Photoimmunol Photomed 13:61-63 (2)1997 (3)スウェーデン	(1)1 (2)23 (3)重症 (4)	(1)非 RCT (2)症例集積研究 (対照なし) (3)前向き (4)患者1例 (5)Cyclosporin A 4.5mg/kg/日 (6)投与前 (7)9日	(1)Phototest による膨疹誘発閾値 (2)なし	なし	膨疹誘発閾値の低下あり、投与前は数分の日光暴露で膨疹形成したが、シクロスポリリン服用で1時間以上に延長	記載なし	V	(1)ITT不明 (2)該当せず (3)該当せず (4)
7	(1)Leenutaphong V et al. Dermatologica 182:35-38 (2)1991 (3)ドイツ	(1)3 (2)17-49 (3)重症 (4)女性1 男性2	(1)非 RCT (2)症例集積研究 (対照なし) (3)前向き (4)患者3例 (5)plasmapheresis 3回/週 (6)治療前 (7)2週	(1)Phototest による膨疹誘発閾値 (2)なし	1例 anaphylactoid reaction	1例は寛解、1例は一時的有効、1例は無効 (無効例は日光照射血清による膨疹反応なし)	anaphylactoid reaction 1例 a slight hypotonic crisis 1例	V	(1)ITT不明 (2)該当せず (3)該当せず (4)

7. コリン性蕁麻疹の治療 7-1: コリン性蕁麻疹の治療

No	文献	対象	デザイン・介入	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT(対象群10例以上、比較群10例以上、計20例以上のもの) (2)クロスオーバー or 同時対照 (parallel) or 記録対照 (3) (研究により) 前向き or 後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期限+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま記載	可及的に詳細を記載(結論に影響するもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は”不明”と記載		(1)ITTの有無 (2)ランダム化の評価 (3)盲検化の評価 (4)併用療法
1	(1)Wong E et al. Br J Dermatol 116(4): 553-556 (2)1987 (3)イギリス	(1)17例 (2)17～37歳 (3)記載なし (4)1施設の受診患者	(1)RCT二重盲検 (2)クロスオーバー (3)前向き (4)実薬8例、プラセボ9例 (5)－ (6)danazol 600mg/日あるいはプラゼボを1ヶ月間投与、その後1ヶ月間休薬してから入れ替えて1ヶ月間投与。 (7)3ヶ月間	(1)自転車をこいで誘発し、躯幹の膨疹を観察 (2)－	実薬1例、プラセボ2例が脱落	danazol 600mgがプラゼボより有効の傾向がみられたが、有意なものではなかった。	なし	II	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法の記載なし (3)盲検化の方法の記載なし (4)併用療法記載なし
2	(1)Kobza Black A et al. Acta Derm Venereol 68(6): 541-544 (2)1988 (3)イギリス	(1)10例 (2)19～67歳 (3)軽症から重症 (4)1施設の受診患者	(1)RCT二重盲検 (2)クロスオーバー (3)前向き (4)記載なし (5)－ (6)acrivastine 24mg/日、hydroxyzine hydrochloride 60mg/日、プラセボを中2日間のウォッシュアウトをはさんでat randomな順番で5日間ずつ投与。 (7)19日間	(1)各投与期間の初日と最終日に運動負荷をかけ、背部に生じた発疹、全身の反応の程度、痒みのVAS評価、最大呼気flow rateの4項目で評価。 (2)－	脱落なし	背部の発疹の観察では2剤とも、最大呼気flow rateではacrivastineのみで有意にプラセボより改善した。	2剤のそれぞれで、1例ずつ眠気を認めた。	II	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法の記載なし (3)盲検化の方法の記載なし (4)併用療法なし
3	(1)Zuberbier T et al. Acta Derm Venereol 75(2): 147-149 (2)1995 (3)ドイツ、オーストリア	(1)24例 (2)26.06±7.30歳 (3)軽症から中等症 (4)4施設の受診患者	(1)RCT二重盲検 (2)クロスオーバー (3)前向き (4)記載なし (5)－ (6)まずcetirizine10mgまたは20mg/日投与、その後3週間プラセボ投与、次いで入れ替えて20mgまたは10mg投与。 (7)9週間	(1)痒み、紅斑、膨疹を4段階で評価 (2)－	脱落なし	投与量の比較では、膨疹の抑制のみcetirizine20mgが10mgより有意に優れていた。なお10mg、20mgともプラセボに比して有意に改善した。	10mgで下痢が1例、食思不振が1例にみられた。疲労感が3例みられ、1例では10mg投与時のみに、2例では20mg投与時のみにみられた。投与中止に至った症例はなかった。	II	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法の記載なし (3)盲検化の方法の記載なし (4)併用療法なし
4	(1)Zuberbier T et al. Dermatology 193(4): 324-327 (2)1996 (3)ドイツ	(1)13例 (2)18～65歳 (3)中等症から重症 (4)2施設の受診患者	(1)RCT二重盲検 (2)クロスオーバー (3)前向き (4)記載なし (5)－ (6)cetirizine20mg/日あるいはプラゼを3週間投与、次いで入れ替えて3週間投与。 (7)6週間	(1)紅斑、膨疹、痒みを4段階で評価 (2)－	2例がプラセボ投与時に脱落	いずれの評価項目においてもcetirizine20mgがプラセボより有意に改善した。	なし	II	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法の記載なし (3)盲検化の方法の記載なし (4)併用療法なし
5	(1)飯島正文ほか、臨床医薬12(16): 3647-3658 (2)1996 (3)日本	(1)10例 (2)記載なし (3)記載なし (4)東京地区の複数の大学病院、一般病院の受診患者	(1)非RCT (2)症例集積研究 (3)前向き (4)10例 (5)フマル酸エメダスチン1回1mgあるいは2mgを1～2回/日投与。 (6)－ (7)2週間	(1)痒み、発斑を5段階で評価 (2)－	脱落なし	著明改善40%、中等度改善以上90%以上	本治験はコリン性蕁麻疹10例を含めた多種類の蕁麻疹計144例が対象であり、このうち11.1%で眠気、1.4%で全身倦怠感を認めた。	IV	(1)ITTなし (2)－ (3)－ (4)記載なし

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

No	文献	対象	デザイン	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所(国)	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Pacor ML et al. Clin Exp Allergy 31:1607-1614 (2)2001 (3)Italy	(1)51例 (2)15-71歳 (3)記載なし (4)アスピリンや添加物不耐症を合併したCIU (5)AEの例数は不明	(1)RCT二重盲検 (2)同時対照 (3)前向き (4)Montelukast (M群) 17例、cetirizine (C群) 17例、placebo (P群) 17例、 (5)、(6)M群10mg/日、C群10mg/日 (7)導入3日、投薬期間4週間	(1)蕁麻疹、かゆみ、血管性浮腫を4段階のスコアで表し合計点の中央値で判定する。その他に、睡眠障害、必要とした頓服回数を判定した。	なし	判定不能 (1)AEに対するC群とP群の比較の記載はなし (2)AEスコアはP群よりC群で軽減した傾向があった。(検定なし)	M群で4例、C群5例、P群で7例で眠気が出現した。	II	(3)盲検化の方法記載あり
2	(1)Lin RY et al. Ann Emerg Med 36:462-468 (2)2000 (3)USA	(1)91例 (2)19.6-79.4歳 (3)記載なし (4)Acute allergic synderome、UR and/or AE (5)AEの例数は各群で記載なし。91例中30例にAEをみとめた。UR がないAEは19例	(1)RCT二重盲検 (2)同時対照 (3)前向き (4)Diphenhidramine 群(D単独群)43例、Diphenhidramine+ Ranitidine群(併用群)48例 (5)、(6)D群D50mg/日、併用群D50mg/日+R50mg/日、偽薬群はなし (7)投薬は1回。	(1)蕁麻疹、血管性浮腫の消失。喘鳴、脈拍、血圧	なし	判定不能 D単独群よりも併用群の方がURやAEは有意に改善した。	記載なし	II	
3	(1)Leynadier F et al. Eur J Dermatol 10: 205-211 (2)2000 (3)France	(1)61例 (2)19.6-79.4歳 (3)記載なし (4)CIU with or without AE (5)AEの例数は各群で記載あり。Mizolastine群20/26例、Loratadine群28/35例	(1)RCT二重盲検 (2)同時対照 (3)前向き (4)Mizolastine群(M群)26例、Loratadine群(L群)35例 (5)、(6)M群10mg/日、L群10mg/日 (7)投薬期間28日	(1)D0,D14,D28に評価する。自己評価日記、来院時の症状を蕁麻疹、かゆみ、血管性浮腫を4段階のスコアで表す。 (2)ヒスタミンによるブリックテスト	なし	有効 AEは2群とも改善した。改善率はM群(17/20(85%))はL群(21/28(75%))より改善した。(検定なし)	なし	II	(3)盲検化の方法は記載あり
4	(1)Dubertret L et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 12:16-24 (2)1999 (3)France	(1)247例 (2)18-76歳 (3)記載なし (4)CIU with or without AE (5)AEの例数は各群で記載あり。Placebo群42/80例(52.5%)、Mizolastine群45/88例(51.3%)、Loratadine群44/79例(55.7%)	(1)RCT二重盲検 (2)同時対照 (3)前向き (4)Placebo群(P群)80例、Mizolastine群(M群)88例、Loratadine群(L群)35例 (5)M群10mg/日、L群10mg/日、 (6)P群10mg/日、 (7)導入7日、投薬期間4週間	(1)蕁麻疹の大きさや数、血管性浮腫を4段階のスコアで表し、かゆみをVASで評価した。	P群19/80例(23.7%)、M群13/88例(14.8%)、L群11/79例(13.9%)。無効であるために中止した例はP群に比べ、M群で有意に低かった。ただし、AEの脱落例数は不明	無効 AEが改善した症例の割合は3群に有意差なし。P群63.4%、M群77.5%、L群77.3%	P群21(27%)、M群34(39%)、L群27(34%)。眠気、頭痛、倦怠感、インフルエンザ様症状、嘔気など。AE症例については詳細不明	II	

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

No	文献	対象	デザイン	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所(国)	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリ-時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間 + 試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載 (結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
5	(1)Kailasam V et al. J Am Acad Dermatol 16:797-804 (2)1987 (3)USA	(1)46例 (2)18歳以上 (Mean age:Placebo群39歳、astemizole群 42歳) (3)記載なし (4)CIU with or without AE (5)AE合併例の数は Placebo群が11/24例 (45.8%)、astemizole群が9/23例 (39.1%)	(1)RCT二重盲検 (2)同時対照 (3)前向き (4)Placebo群 (P群) 24例、astemizole群 (A群) 23例 (5)A群D1:30mg, D2:20mg, D3~10mg/日、 (6)記載なし (7)導入3日、投薬期間8 週間	(1)蕁麻疹のかゆみ、腫脹、発赤を4段階のスコアで表し、かゆみをVASで評価した。	P群の1例はコンプライアンスが低かったため除外。P群 19/23例 (82.6%)、A群5/23例 (21.7%)。無効であるために中止した例はP群19例に比べ、A群5例で有意に低かった。(p<0.0001)	有効 Good or excellentはA群14/22例、P群2/22名 (有意差あり(p<0.0001)。改善がみられなかった例はA群 (5/23名) に比べP群 (19/23名) で有意差に多かった (p<0.00001)。AE合併の有無による治療への反応性の差はなかった。	A群はP群に比べ出現頻度が高かった。食欲増多、眠気、頭痛、腹部違和感、味覚障害、脱毛など	II	(1)ITT(3)盲検化の方法記載あり (4)副腎皮質ステロイドを慢性的に服用している例は試験中は同量ないし減量して継続する。
6	(1)Zingale LC et al. CMAJ 175:1065-1070 (2) 2006 (3)Italy	(1)294例(2)Mean age:histaminergicAE群は40±7.86歳、nonhistaminergicAE群 36±8.75歳 (3)記載なし (4)Idiopathic angioedema(5)対象全例がAE	(1)非RCT (2)対照なし (3)後向き (4)294例 (5)H1拮抗薬 (詳細不明) (6)プラセボなし (7)1ヶ月以上	症状の有無	不明	有効 254例は症状消失ないし改善し、40例は変化なし。	不明	V	
7	(1)Nettis E et al. Br J Dermatol 148:501-506 (2) 2003 (3)Italy	(1)562例(2)5~86歳 (平均35.4± 16歳)(3)記載なし(4)急性UR and/or AEは 475例。AE (URの合併の有無に関わらず) は199例。AE単独例は49例、AEとURを合併している例は150例。原因については詳細不明	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)475例に H1拮抗薬投与 (5)H1拮抗薬 (詳細不明) (6)プラセボなし (7)1ヶ月以上	H1拮抗薬 (詳細不明)	124例 (26%)	有効 全対象の54%が有効。	不明	V	
8	(1) Lorette G et al. J Eur Acad Dermatol Venerol 14:83-90. (2) 2000 (3)France	(1)210例 (2)不明 (3)39.5± 13.0歳 (4)CIU with or without AE (5)AE合併例は93例 (44%)	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)210例 (6)Mizolastine10~15mg、1回/日 (7)導入7日、投薬期間28 日間→さらに11ヶ月間	(1)蕁麻疹のかゆみ、数を4段階のスコア化した。	83例	有効 重症または中等症のAEの割合は試験前に7%→ 6ヶ月後に 1/23 (4%) → それ以後は0例。	123例から報告された多くは開始後1ヶ月以内に、頭痛と眠気を訴えた	V	

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

No	文献	対象	デザイン	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所(国)	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
9	(1) Basomba A et al. Allerg Asthma (Leipz) 15:54-60 (2) 1969 (3)Spain	(1)皮膚アレルギー疾患120例 (2)不明 (3)記載なし (4)皮膚アレルギー疾患120例 (5)AE単独8例。AEとURを合併している例は19例	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)AE単独8例。AEとURを合併している例は19例。 (6)HS-592:0.5～3mg/日 (7)平均1ヶ月位(症例により異なる)	症状の有無	不明	有効 AE 単独例では 著効が5例、有効が2例、無効が 1例であった。AEとURを合併している19例は全例が著効であった。	詳細不明。全対象において眠気が出現した	V	
10	(1)Leslie G et al. Br J Dermatol 75:285-288 (2) 1963 (3)England	(1)60 例 (2)不明 (3)記載なし (4)UR or AE (5)AE9例。他のH1拮抗薬に抵抗性	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)9例 (6)Mebrophenhydramine(Mebryl)25～75mg、2回/日 (7)平均1ヶ月位	症状の有無	なし	有効 無症状を維持するために50～75mg以上必要 とする例は8例、無効例が1例。	なし	V	

8. 血管性浮腫の治療 8-2: 血管性浮腫の抗ロイコトリエン薬による治療

No	文献	対象	デザイン	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の 方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間 + 試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載 (結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Pacor ML et al.Clin Exp Allergy31:1607-1614 (2)2001 (3)Italy	(1)51例 (2)15-71歳 (3)記載なし (4)アスピリンや添加物不耐症を合併したCIU (5)AEをみとめる症例数の記載なし	(1)RCT二重盲検 (2)同時対照 (3)前向き (4)Montelukast (M群) 17例、cetirizine (C群) 17例、placebo (P群) 17例、 (5)、(6)M群10mg/日、C群10mg/日 (7)導入3日、投薬期間4週間	(1)蕁麻疹、かゆみ、血管性浮腫を4段階のスコアで表し合計点の中央値で判定する。その他に、睡眠障害、必要とした頓服回数を判定した。	なし	有効 M群はP群に比べてUR、AE、かゆみの症状のない日数が有意に多かった。また、M群はP群やC群よりもレスキュー使用日数が有意に少なかった。また、M群はP群やC群に比べてAEスコアが有意に低かった。	M群で4例、C群5例、P群で7例で眠気が出現した。	? II	(3)盲検化の方法記載あり
2	(1)Perez C et al. J Allergy Clin Immunol 108:1060-1061 (2)2001 (3)Venezuela	(1)10例 (2)17-50歳 (平均34±11.3歳) (3)記載なし (4)NSAIDs 誘発 UR/AE: イブプロフェンによる負荷試験陽性。AE単独例は4例、AEとUR合併例は3例、UR単独例は1例、AEと呼吸器症状は4例で、AEを伴う例は計11/12例であった。そのうち同意が得られた10例を検討した。	(1)非RCT (2)プラセボなし (3)前向き (4)Montelukast 10例 (6) Montelukast20mgをイブプロフェン内服4時間前に内服(7)投薬は1回	(1)蕁麻疹、血管性浮腫の消失。喘鳴、脈拍、血圧。	なし	有効 3例は完全に予防できた。6例は不完全ではあるが予防できた。残り1例は不変であった。	記載なし	IV	(3)イブプロフェンの負荷試験は一重盲検であったが、モンテルカスト予防効果を判定する際には盲検化されていない。

8. 血管性浮腫の治療 8-3: 血管性浮腫のトラネキサム酸による治療

No	文献	対象	デザイン	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の 方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間 + 試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は“不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載 (結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は“不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Munch EP et al. Allergy 40: 92-97 (2)1985 (3)Denmark	(1)10例 (2)26-73歳 (3)記載なし (4)Non-HAE	(1)RCT二重盲検 (2)クロスオーバー (3)前向き (4)12例 (5)、(6)Tranexamic acid: 0.5g錠を3錠、3回/日、プラセボ: 同量錠剤を3錠、3回 (7)各薬剤の投薬期間は3ヶ月間。(注意: 実際には治療期間は症例毎に異なった。)	(1)腫脹、かゆみ、発症部位、下痢、腹部不快感を症状日記として記載し、治療日数と症状出現日数の比を算出した。	注意: 症状に合わせて内服期間を変更している症例があり、このような症例は脱落例とする方が望ましい。もし、そのように判断した場合、プラセボ群を予定どおりに3ヶ月内服した例は1例のみであり、残る9例は脱落例となる。	有効 10例中9例においてTA期間はプラセボ期間に比べ有意に症状の出現頻度が低かった(p<0.01)。	下痢が1例。腹部不快感が1例 (経過中に減量した)。	II	(4)急性発作時にはH1拮抗薬を内服可能あり。
2	(1)Blohme G et al. Acta Med Scand 192:293-298 (2)1972 (3)Sweden	(1)6例 (2)48-73歳 (3)記載なし (4)HAE	(1)RCT二重盲検 (2)クロスオーバー (3)前向き (4)6例 (5)、(6)内服量や方法は症例により異なる。Tranexamic acid: 0.5g錠を2-3錠、2-3回/日、プラセボ: 同量錠剤を3錠、3回 (7)各薬剤の投薬期間: 4例は2ヶ月間、1例は4ヶ月。	(1)症状を重症、中等症、軽症、なしの4段階で評価した。	1例(16%)。指示通りに内服しなかった。	有効 試験を終了した5例中3例は有効であった。連続内服した2例と間歇的に内服した1例はプラセボ期間に比べ改善した。	1例に嘔気と軽症の頭痛、3例に下痢がみられた。	II	
3	(1)Sheffer AL et al. N Engl J Med 287:452-454 (2)1972 (3)USA	(1)18例 (2)12-73歳 (3)記載なし (4)HAE	(1)RCT二重盲検 (2)クロスオーバー (3)前向き(4)6例 (5)、(6)内服量や方法は症例により異なる。Tranexamic acid: 0.5g錠を2錠、3回/日、プラセボ: 同量の錠剤を2錠、3回 (7)各薬剤の投薬期間3ヶ月間。	(1)治療日数と症状出現日数によって評価した。(2)血液検査: 肝腎機能、凝固系検査	6例(33%)。理由の記載なし。	有効 治療を完了した12例中11例はプラセボに比べて症状の出現頻度が低下した。	4例に腹部不快感と軽度の下痢がみられた。	II	
4	(1)Zingale L et al. CMAJ 175: 1065-1070 (2)2006 (3)Italy	(1)294例 (2)Mean age: histaminergicAE群は40±7.86歳、nonhistaminergicAE群36±8.75歳 (3)記載なし (4)対象全例が Idiopathic angioedema。H1拮抗薬が無効で、かつ重症のAE発作が月に1回以上おこる22例にTA長期予防効果を検討した。	(1)非RCT (2)対照なし (3)後向き (4)22例 (5)Tranexamic acid詳細不明 (6)プラセボなし (7)平均46ヶ月(1~94ヶ月)	(1)発作回数	記載なし	有効 全例改善した。16例は発作が完全に消失し、6例は発作の回数減少ないし重症度の低下がみとめられた。	記載なし	II	(3)盲検化の方法は記載あり

8. 血管性浮腫の治療 8-3: 血管性浮腫のトラネキサム酸による治療

No	文献	対象	デザイン	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間 + 試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載 (結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
5	(1)Cicardi MD et al. Medicine (Baltimore) 82:274-281 (2)2003 (3)Italy	(1)23例 (2)47-83歳 (3)記載なし (4)AAE	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)13例 (5)(6)内服量や方法は症例により異なる。Tranexamic acid: 1g3回/日 (7)長期	(1)発作回数	なし	有効 TAを投与した13例中12例は改善した。8例は3回/年以下、4例は3-6回/年まで減少した。	記載なし	IV	
6	(1)Farkas H et al. Pediatr Allergy Immunol 13:153-161 (2)2002 (3)Hungary	(1)26例 (2)2.5-12歳 (3)記載なし (4)小児HAE。TA投与は7例	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)TA7例 (5)Tranexamic acid: 1-2g/日 (6)プラセボなし。 (7)3例は1年、他4例は症状出現時のみ内服。	(1)発作回数	なし	有効 連続内服した3例は無症状となり寛解した。	なし	IV	
7	(1)Cicardi MD et al. Am J Med 106:650-654 (2)1999 (3)Italy	(1)25例 (2)16-77歳 (平均42歳) (3)重症 (4)Idiopathic Nonhistaminergic angioedema	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)15例 (5)、Tranexamic acid: 1g3回/日 (6) (7)3ヶ月間	(1)発作回数	なし	有効 全員改善した。11名は発作回数が1回/年以下に減少し、残り4名は4回/年以下に減少した。	2例に咽喉頭の軽度び乾燥症状がみられたがTAの減量によって改善した。	IV	
8	(1)Agostoni A et al. Behring Inst Mitt 93:306-312 (2)1993 (3)Italy	(1)HAE243例、AAE9例 (2)3-89歳 (3)記載なし (4)HAE27例、AAE7例にTAを投与	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)Tranexamic acid (T)群HAE27例、AAE7例, androgen (A)群HAE59例、AAE7例 (5) T群: 1.5-3g/日 (6)プラセボなし (7)記載なし	(1)症状 (詳細不明)	記載なし	有効 T群はHAEで7/27例、AAEで6/7例。A群はHAEで57/59例、AAEで2/7例。	記載なし	IV	
9	(1)Agostoni A et al. Medicine 71:206-215 (2)1992 (3)Italy	(1)235例 (2)7-89歳 (3)記載なし (4)HAE27例。27例にTA投与	(1)非RCT (2)記録対照 (3)前向き (4)Tranexamic acid (T群) 27例、androgen (A群) 59例 (5)、(6) Tranexamic acid: 1.5-3g/日、androgen詳細不明、偽薬なし (7)T群平均投与期間1.8±0.8年。A群4.8±3.4年	(1)発作回数	記載なし	判定不可 T群は28%、A群は97%で有効	記載なし	IV	文献9と同一施設からの発表のためデータが重複している可能性がある。
10	(1)Crosher R et al. Br J Oral Maxillofac Surg.25:500-506 (2)1987 (3)England	(1)5例 (2)18-47歳 (3)記載なし (4)HAE、周術期	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)7例 (5)Tranexamic acid術前静脈注射、術後静脈注射ないし内服。ダナゾールや新鮮凍結血漿などと併用した。 (6)プラセボなし (7)術後のみ	(1)発作回数	なし	有効 発作出現なし	なし	IV	(4)ダナゾールや新鮮凍結血漿などと併用薬あり。

8. 血管性浮腫の治療 8-3: 血管性浮腫のトラネキサム酸による治療

No	文献	対象	デザイン	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリ-時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間 + 試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載 (結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
11	(1)Freed DLJ et al. Clin Allergy 10:21-23 (2)1980 (3)England	(1)4例(2)26-36歳(3)記載なし(4)AE (Non-HAE)	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)4例 (5)Tranexamic acid: 1.5g/日 (6)プラセボなし (7)投与期間1.5-5年	(1)発作回数	なし	有効 内服中は発作なし。減量ないし中止により再発	血圧低下、下痢	IV	
12	(1)Agostoni A et al. Allergy 33:216-221 (2)1978 (3)Italy	(1)20例 (2)10-48歳 (3)重症 (4)HAE、16例にTA投与	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)16例 (5)Tranexamic acid: 1.5-3g/日 (6)プラセボなし (7)投与期間8-34年。中断した症例は2ヶ月	(1)発作の回数(2)血清C1INH、C4値、肝機能検査 (GOT、GPT、gGTP、AFP)、凝固系検査	なし	有効 (1)12例は有効HAE 70%で減少した。4例は無効のため2ヶ月で中止。 (2)血清C1INH、C4値は改善しなかった。肝機能検査や凝固系検査は異常なし。	消化不良、月経困難症、瘰癧、血栓性静脈炎。	IV	
13	(1)Thompson RA et al. Br Med J 2:608 (2)1978 (3)England	(1)2例 (2)24歳、36歳 (3)記載なし (4)特発性AE2例	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)2例 (6)プラセボなし (7)記載なし	(1)発作回数	なし	有効 (1)2例とも症状は消失	記載なし	IV	
14	(1)Marasini B et al. Klin Wochenschr 56:819-823 (2)1978 (3)Italy	(1)20例 (2)10-73歳 (3)記載なし (4)HAE15例にTAを投与	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)15例 (5)Tranexamic acid: 1.5-3g/日 (6)プラセボなし (7)平均投与期間1-16年	(1)発作回数	なし	有効 (1)12例は改善	なし	IV	
15	(1)Sheffer AL et al. J Allergy Clin Immunol 60:38-40 (2)1977 (3)USA	(1)14例 (2)14-54歳 (3)記載なし (4)HAE14例。外科的処置前の短期予防としてTAを投与。外科的処置は10例が歯科治療、4例は手術。	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)14例 (5)Tranexamic acid: 1g、4回/日内服 (6)プラセボなし。ただし、8/14例は以前に同様の処置で発作出現したことあり (7)術前48時間前～術後48時間後まで (計96時間)	(1)発作回数	なし	有効 (1)14例とも発作出現なし	記載なし	IV	
16	(1)Ohela K et al. Acta Med Scand 201:415-427 (2)1976 (3)Finland	(1)7例 (2)24-64歳 (3)記載なし (4)HAE7例	(1)非RCT (2)対照なし (3)前向き (4)7例 (5)Tranexamic acid: 発作時1-1.5g、2or3回/日内服、連日内服0.5-1.5g、3回/日内服 (6)プラセボなし (7)発作出現時に内服。3/7例は長期予防として連日服用もした	(1)発作回数	連続服用した1例は副作用のため中断。	有効 (1)6/7例は有効。発作の重症度が軽減し、持続期間が短縮した。また、連日服用のうち2/3例はほとんど症状が出現しなかった。	1例に倦怠感、嘔気、めまい	IV	

8. 血管性浮腫の治療 8-4: 遺伝性血管性浮腫の急性発作に対するC1-INHによる治療

No	文献	対象	デザイン	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法(薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容(プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間(導入期間+試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載(結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照)わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
1	(1)Craig TJ et al.J Allergy Clin Immunol 124:801-808 (2)2009 (3)USA	(1)125例 (2)6-72歳 (3)急性発作(消化管または顔面(ただし喉頭は除く)) (4)15カ国、36施設の受診患者	(1)RCT二重盲検 (2)同時対照 (3)前向き (4)C1INH20U/kg 群 43例、10U/kg群 40例、placebo 42例、 (5)C1INH20U/kg 群C1INH (Berinert) 20U/kg/回20U/kg、 C1INH 10U/kg群C1INH (Berinert) 10U/kg (6)不明 (7)4時間	(1)治療開始から症状が消退開始までの時間、症状が消退完了までの時間 (2)-	脱落なし	有効 (1)C1INH20U/kg 群は、placebo群に比べ有意に消退開始までの時間は短かった。C1INH 10U/kg群は、placebo群に比べ短い、有意差はなかった。消失完了までの時間も同様であった。	なし	II	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法あり (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
2	(1)Kunschak M et al. Transfusion. 38:540-549 (2)1998 (3)Austria	(1)22例 (2)15-60歳 (3)過去1年以内に5回以上急性発作あり (4)大学病院と、一般病院の受診患者	(1)RCT二重盲検 (2)同時対照 (3)前向き (4)C1INH 群 11例、Placebo 群 11例 (5)C1INH群500PU/回静注、(6)Placebo群アルブミン/回静注 (7)入院下で24時間	(1)治療開始から症状が消退開始までの時間、症状が消退完了までの時間 (2)-	脱落なし	有効	なし	II	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法あり (3)盲検化の方法あり (4)併用療法なし
3	(1)Waytes AT, et al. N Engl J Med 334:1630-1634 (2)1996 (3)USA	(1)22例 (2)記載なし(3)C1INH活性30%未満、過去1年以内に5回以上急性発作あり (4)3施設の受診患者	(1)非RCT (2)同時対照 (3)後向き (4)C1INH 群 11例、Placebo 群 11例 (5)25 plasma unit/kg/回 静注 (6)Placebo群アルブミン/回静注 (7)6時間	(1)治療開始から症状が消退開始までの時間 (2)-	脱落なし	有効 Placebo群に比べ、消退開始までの時間が短かった。	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (7)併用療法なし
4	(1)Farkas et al.J Allergy Clin Immunol 120:941-947 (2)2007 (3)Hungary	(1)112例 (2)20-47歳 (3)重症の消化器または皮下症状に加え、喉頭浮腫 (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)記録対照 (3)後向き (4)C1INH 群 61例、無治療群 51例 (5)C1INH群 500U/回 (6)- (7)1996年以降	(1)発作の進行、治療後72時間以内の再発 (2)-	脱落なし	有効 治療群は、投与後に発作が進行する例はなかった。また、72時間以内の再発なし	なし	IV	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (4)併用療法なし
5	(1)Bork K et al. Arch Intern Med 161:714-718 (2)2001 (3)Germany	(1)42例 (2)20-85歳 (3)喉頭浮腫 (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)記録対照 (3)後向き (4)C1INH 群 14例、無治療群 24例 (5)C1INH群 500-1000U/回 (6)- (7)1970-1999	(1)症状が消退完了までの時間 (2)-	脱落なし	有効 無治療群に比べ、症状消失完了までの時間が短かった。	なし	IV	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (5)併用療法なし
6	(1)Visentin DE et al. Ann Allergy Asthma Immunol 80:457-461 (2)1998 (3)Canada	(1)13例 (2)9-52歳 (3)なし (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)後向き (4)13例 (5)C1INH 初回量573plasma unitを2バイアル→改善なければ1バイアル追加 (6)- (7)1995-1996	(1)症状が消退完了までの時間 (2)-	脱落なし	有効	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (6)併用療法なし

8. 血管性浮腫の治療 8-4: 遺伝性血管性浮腫の急性発作に対するC1-INHIによる治療

No	文献	対象	デザイン	評価項目	脱落例数	結果	有害事象	エビデンス のレベル	備考
	(1)報告者 (2)西暦年 (3)実施場所	(1)総数 (2)年齢 (3)エントリー時における重症度 (4)その他ベースラインのデータ	(1)RCTor 非RCT (2)クロスオーバーor同時対照 (parallel)or記録対照 (3)前向きor後向き (4)各群の例数 (5)実際の方法 (薬剤の名称・量・投与方法等) (6)比較対照の内容 (プラセボの名称・量・投与方法等) (7)追跡期間 (導入期間 + 試験期間)	(1)主要アウトカム (2)副次的アウトカム	可及的に詳細を記載し、わからない場合は”不明”と記載	報告者の結論をそのまま掲載	可及的に詳細を記載 (結果に影響をするもの、報告者のサマリーを参照) わからない場合は”不明”と記載	評価方法は別紙参照	(1)ITTの有無 (2)ランダム化の方法 (3)盲検化の方法 (4)併用療法
7	(1)Cicardi et al. Am J Med Sci. 284:2-9 (2)1982 (3)Italy	(1)14例 (2)記載なし (3)重症 (4)1施設の受診患者	(1)非RCT (2)対照なし (3)後向き (4)14例 (5)12000-36000 U/kg/回 静注 (6)－ (7)記載なし	(1)治療開始から症状が消退開始までの時間 (2)－	脱落なし	判定なし (対照がないため)	なし	V	(1)ITTなし (2)ランダム化の方法なし (3)盲検化の方法なし (8)併用療法なし