2014 年 12 月 11 日放送

「第 113 回日本皮膚科学会総会④ 教育講演 14－3

難治性蕁麻疹に対するレセルピンの治療効果」

関西医科大学　皮膚科
教授　岡本　祐之

私の蕁麻疹に対するレセルピン治療歴

難治性蕁麻疹に対する、レセルピン治療について、お話ししたいと思います。

まず、私の蕁麻疹に対するレセルピン治療歴の経緯をご紹介いたしますと、1978 年に皮膚科に入局いたしましたが、その頃は今の研修医制度もなく、学生からいきなり皮膚科医になれた、ある意味よき時代でありましたが、入局してすぐに、近くの病院に皮膚科の診療アルバイトにだされました。入局して間もないので、初心者医師バイト用の教室伝来の診療ノートを携えて、診療を行っていました。そしてこの診療ノートに、「蕁麻疹困った時にレセルピン！」と書かれていました。

その後、皮膚科新設の病院や外勤先でも、レセルピンが不採用であれば、必ず採用してもらい、レセルピンは、私にとって、蕁麻疹治療には不可欠の治療薬になっていました。
しかし、その後、優秀な新しいヒスタミン H1 受容体拮抗薬が、次々に登場し、しだいにレセルピンを使用しなくなっていました。

そして、2008 年に、自治医科大学の出光先生が、慢性蕁麻疹・蕁麻疹様血管炎に、レセルピンが奏効することを発表されました。そのご講演の中で、このレセルピン治療は、東京大学で言い伝えられてきた治療であると紹介され、私の出身の西の特定の大学と、東の特定の大学だけで治療が行われていた、一般的には、あまり知られていない治療であったということがわかりました。実際、国内外の成書には、蕁麻疹の治療に、レセルピンは記載されていません。

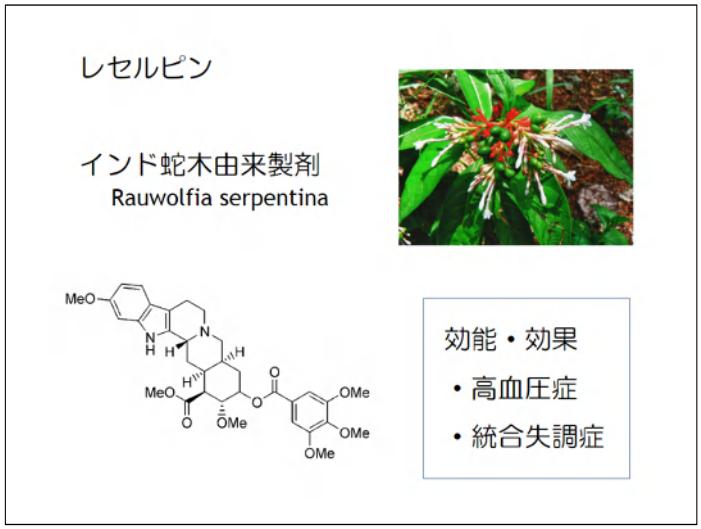
さて、慢性蕁麻疹の治療は、日本皮膚科学会のガイドラインにも記載されていますが、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬を用い、改善しない場合には、他のヒスタミン H1 受容体拮抗薬

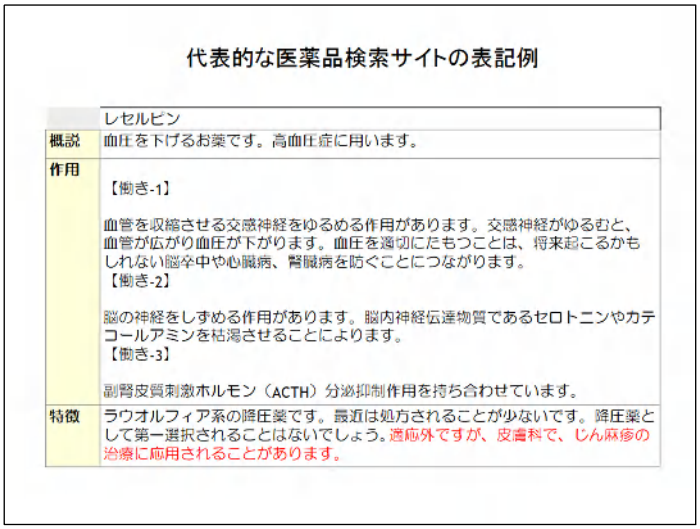
に変更するか、あるいは増量し、それでも改善しない場合には、H2 受容体拮抗薬や、漢方薬、抗不安薬、抗ロイコトリエン薬、DDS、トランサミン、グリチロン、ノイロトロピンなどを併用し、それでも効果がなければ、副腎皮質ホルモン薬を投与することになっています。レセルピンは、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬に代わるものではなく、あくまでも、これらの＋α になっている薬剤と同等の位置にあるもので、今回の私のタイトルも、正確に言えば、「難治性蕁麻疹に対する H1 受容体拮抗薬とレセルピンとの併用治療」ということになります。

レセルピンの蕁麻疹に対する効果

レセルピンはインド蛇木 Rauwolfia serpentina の、根から抽出されたアルカロイドで、効能・効果としては、高血圧症や、抗精神薬として統合失調症に適応が取れていますが、現在では他に優秀な降圧剤や抗精神薬がありますので、ほとんど使われていません。

Web サイトの、主として患者さんが薬の内容を調べるのに使っている有名なサイトをみましても、レセルピンはラウオルフィア系の降圧剤で、最近は、処方されることが少なく、第一選択薬として使用されることはない、と紹介されています。そしてコメントとして、「適応外ですが、皮膚科で、蕁麻疹の治療に応用されることがあります。」と記載されています。皮膚科の教科書にも載っていない治療が、ネットで紹介されているのは本当に驚くことであります。





代表的な医薬品検索サイトの表記例

	レセルピン
概説	血圧を下げるお薬です。高血圧症に用います。
作用	【働き-1】 血管を収縮させる交感神経をゆるめる作用があります。交感神経がゆるむと、血管が広がり血圧が下がります。血圧を適切にたもつことは、将来起こるかもしれない脳卒中や心臓病、腎臓病を防ぐことにつながります。 【働き-2】 脳の神経をしずめる作用があります。脳内神経伝達物質であるセロトニンやカテコールアミンを枯渇させることによります。 【働き-3】 副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌抑制作用を持ち合わせています。
特徴	ラウオルフィア系の降圧薬です。最近は処方されることが少ないです。降圧薬として第一選択されることはないでしょう。適応外ですが、皮膚科で、じん麻疹の治療に応用されることがあります。

さて、レセルピンと蕁麻疹ですが、1962 年に、太藤らと藤波らが、慢性蕁麻疹に奏効することを報告しています。太藤らのデータでは、8 例のうち 5 例に効果があり、蕁麻疹の継続期間は、4 か月から 3 年で、1 日 0.5mg のレセルピンを抗ヒスタミン薬と併用して、治癒、または寛解にいたっています。一方、藤波らの結果では、「治癒、休薬後も再発せず」が 45%、「いったん消退するも、休薬後数週にて再発」が 12%、「著しく軽快す。発作回数と発作時の病勢の軽減」が 22%で、合計 125 例中、79%に効果があったと判断されています。

	年齢	性別	経過	投与量	期間	効果
1	18歳	男性	3年	0.5mg/日	12週	治癒
2	65歳	女性	2年	0.5mg/日	4週	治癒
3	21歳	男性	4か月	0.5mg/日	4週	治癒
4	22歳	女性	1年	0.5mg/日	1週	寛解
5	25歳	女性	8か月	0.5mg/日	3週	寛解

太藤重夫、松原忠世：アレルギー　11:396, 1962

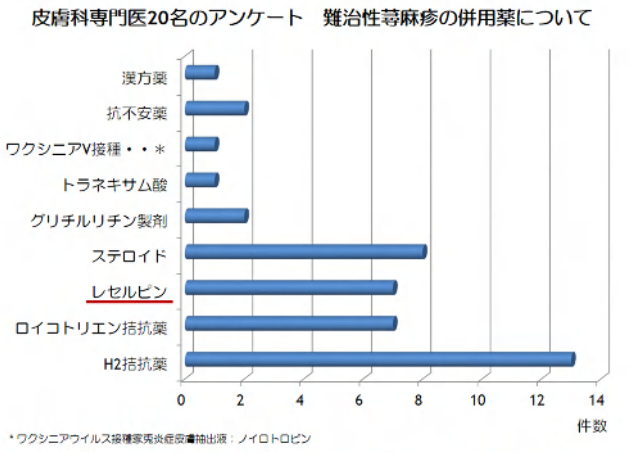
経　過	症例数（%）125例中
治癒 休薬後も再発せず	56（45%）
いったん消退するも 休薬後数週にて再発	15（12%）
著しく軽快す 発作回数と発作時の病勢の軽減	27（22%）
内服時のみ消退し、 休薬すると直ちに以前の如く再燃	7（ 6%）
内服中も不変	20（16%）

藤波得二、他：アレルギー　11:400, 1962

一方、出光先生が JD に出された論文では、難治性蕁麻疹の 69%、蕁麻疹様血管炎の 87%が有効以上であったと報告されています。

このように、レセルピンの蕁麻疹に対する効果に関する文献的報告は非常に少ないのですが、堀尾先生が日光蕁麻疹の症例を発表された論文や、朝比奈先生が報告された、慢性多形痒疹に対するレセルピンの奏効性に関する論文の中で、それぞれの施設での経験として、蕁麻疹にレセルピンが効果があるとコメントされています。

最近、出光先生が難治性蕁麻疹の併用薬についてアンケートを取られていますが、20 人中 7 人がレセルピンを使用されており、しだいに蕁麻疹に対する、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬と、レセルピンとの併用療法が復活してきているように思われます。



出光敏郎：アレルギーの臨床 33:920-925, 2013

自験例

自験例を紹介します。

57 歳の男性で、初診の 5～6 年前から、原因不明の紅斑、膨疹が、体幹を中心に出現していました。皮疹は半日以上持続しており、種々のヒスタミン H1 受容体拮抗薬の単独、あるいは組み合わせによる治療が無効で、２か月前からメチルプレドニゾロンの併用を開始いたしました。エバスチン、アゼラスチンと、メチルプレドニゾロン 15mg/日で、瘙痒はやや改善いたしましたが、それでも皮疹はほぼ毎日出現していました。

そこで、レセルピン 0.2mg/日を追加投与したところ、2 週間後には、瘙痒、皮疹はなくなり、メチルプレドニゾロン、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬とも漸減することができました。

組織学的には、真皮浅層の血管周囲性に、単核球と、軽度の好中球、好酸球浸潤が認められました。この症例は著効と判断しました。

次の方は、44 歳の男性で、初診の 5 年前から、比較的持続時間の長い、環状病変を主体とした蕁麻疹に罹患し、塩酸オロパタジン、エバスチンなどのヒスタミン H1 受容体拮抗薬や、d-マレイン酸クロルフェニラミン/β メサゾンによる治療を受けていましたが、軽快しませんでした。エピナスチン、メキタジン、 H2 受容体拮抗薬、メチルプレドニゾロン 4mg の投与で、やや改善いたしましたが、紅斑の出現頻度は変わりませんでした。そのため、レセルピン 0.2mg/日を投与したところ、 1 週間後には皮疹の出現頻度と、瘙痒が著明に改善しました。この方も著効と判定しています。

自験例をまとめますと、症例は 32 例で、男女比は約 2:1、年齢は 23 歳から 67 歳。蕁麻疹の罹病期間は 2 か月から 5 年でした。

H1 受容体拮抗薬投与のもと、レセルピン 0.2～0.25mg/日を追加投与した 32 例中、著効が 17 例 53%、有効が 6 例 19%で、合わせて 72%が有効以上でした。

症例： 32例

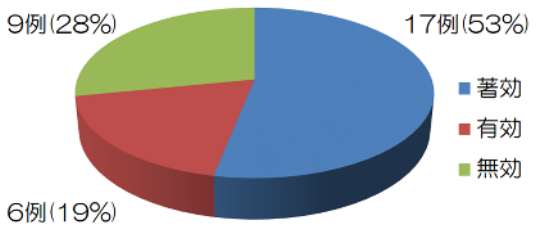
性別： 男性22例　女性10例

年齢： 23歳～67歳

罹病歴：2,3か月～5年

治療： 0.2～0.25mg/日レセルピン
H1受容体拮抗薬(+補助薬/ステロイド)に追加投与

効果判定：
著効：2週間(～1か月)で消失あるいは著明改善
有効：2週間(～1か月)で改善
無効：やや改善～変化なし



難治性蕁麻疹に対する
H1受容体拮抗薬とレセルピンとの併用治療

おわりに

レセルピンの蕁麻疹に対する奏効機序は明らかではありませんが、肥満細胞由来のセロトニン枯渇作用や T リンパ球に対する作用、標的細胞障害活性の増強や、遅延型過敏反応の抑制効果などが報告されています。また、神経系への作用も考慮する必要があるかもしれません。

レセルピンの副作用は、鼻閉、消化器症状、食欲増進、体重増加、眠気・脱力感、うつ症状などが記載されており、とくにうつ症状が強調されています。添付文書には、警告として、重篤なうつ状態があらわれることがあり、とくに、長期間の降圧療法では、0.5mg/日以下にとどめるべきであり、また、禁忌事項として、うつ病・うつ状態、及び、その既往歴のある患者に対する投与とされています。しかし、蕁麻疹に対して奏効する投与量は少量であり、

私どもは、1 日 0.25mg、出光先生の論文でも、0.4mg であり、蕁麻疹治療においては、まずうつ症状の出現はないものと思われます。実際、これまで、長く蕁麻疹にレセルピンを使用していますが、うつ症状の出現の経験はありません。

難治性の蕁麻疹はしばしば経験されますが、ガイドラインに沿った治療でも改善しない症例では、副腎皮質ホルモン薬を使用する前に試みてよい薬剤と考えます。