

Fig. 1 Proteins with significant differences of gene expression. Significant differences with 1% risk (black background) and 5% risk (gray background) are judged by FUMI theory. The white background means no significant difference, except for PKC and ROC1 which are not included in the U95A array. The network of the proteins is provided by KeyMolnet. Cdc34: Cell Division Cycle 34; SCF: Skp1/Cull1/F-box;⁹ 26S-PR: 26S Proteasome;^{10,11} ANG: Angiotensinogen; AngI: Angiotensin I; ACE: Angiotensin I converting enzyme; AngII: Angiotensin II; AT1: angiotensin II receptor type 1; AT2: Angiotensin II receptor type 2; G α i β : heterotrimeric G Protein. The subunits are represented as α , and β . D represents the GDP-binding form.

where 2.58 is the critical value for a significant level of 1% under the assumption that the distribution of $X_E - X_C$ is normal. If the risk is raised from 1% to 5%, the critical value becomes 1.96.

Results and Discussion

The FUMI theory provided the judgment with 1% risk that out of 12559 genes on the U95A array, 1231 genes were differently expressed between the TPA treated HL60 cells and control cells. Figure 1 illustrates the well-known pathways around the TPA receptor, PKC (protein kinase C).⁵ TPA is known to promote the transcription of IL-8 (interleukin 8), TNF α (tumor necrosis factor α), and MMP-9 (matrix metalloproteinase 9) through the transcription factor, NF κ B (NF kappa B).⁶ In the figure, the black and gray ellipses represent the molecules for which the gene expression levels were judged to increase with 1% and 5% risks, respectively. The white ellipses denote the molecules which were judged to be unaffected by TPA. The small circles show the protein modification by phosphorylation (P) and ubiquitination (U). The arrows show the biological influence from one molecule to another. The molecules which function as a complex are grouped by the square.

The results from the significance test for one pair of experimental data (one treatment and one control) are discussed below. The tests for three other pairs of data, obtained under the same conditions, are used for corroboration. The genes on the pathways to IL-8, TNF α and MMP-9 were also judged as being affected in the other three tests, but PP2A (Protein phosphatase 2A), was not, even when the risk was increased to 5%.

From the above results, it follows that the genes selected by every significance test, e.g., the pathways to IL-8, TNF α and MMP-9, will have a high probability that the gene expression level is truly different between the treatment and control. In the protein network diagram, the selected proteins appear as a cluster.

Among the 1231 genes selected by the FUMI theory, some gene groups which are similar to the PKC cluster are also found when they are applied to protein networks, e.g., EGR-1⁷ and p21^{waf1/cip1}.⁸ These genes are well-known to be induced by TPA,^{7,8} and are involved in the 753 genes which were selected from each of the four pairs of exposure and control.

On the other hand, the isolated genes from the cluster, e.g., PP2A, were selected only once from the four pairs. Therefore, PP2A was selected randomly, and can be concluded to be false positive. On the network, the false positive genes will be isolated from the clustered genes.

Among the selected 1231 genes, 97 genes were not selected by the other reference pairs of experiments, and are suspected to be false positive. They are all isolated from the PKC cluster. The number, 97, is close to the probable number of false positive genes when the risk is 1% (= 126). The number of genes suspected to be false positive is 80, 128, 129 for the reference pairs, respectively.

We can conclude that the combination of the test of significant difference (FUMI theory) with a protein network database (KeyMolnet) can substantially enhance the reliability of judgment. In other words, the true and false differences in the gene expression levels can be distinguished based on the relative position of the molecules in the protein network, i.e., clustered or isolated. This paper has taken the well-known experiment as a model example, but the proposed method will

be applicable to practical problems.

The biological activities of the genes clustered in the database (KeyMolnet) can be confirmed, though not always, by literature. However, it will be quite difficult to find relevant papers on the isolated genes because of the randomness and abundance of their occurrence. Among 12559 genes, 1231 genes were selected by the FUMI theory as mentioned above. About 10000 genes can be candidates for the false positive on a gene chip and possibly only a part of these genes have been studied so far. Nevertheless, our purpose is to provide a method for estimating the unknown biological functions of the genes from the combination of insufficient information. The FUMI theory and database can play a complementary role in analyzing a huge amount of GeneChip data.

Acknowledgements

We would like to thank Drs. Itai, Tomioka and Sato of the Institute of Medicinal Molecular Design, Inc. for their valuable suggestions and for kindly allowing us to use KeyMolnet. This work was supported in part by the Program for Promotion of Fundamental Studies in Health Sciences (MPJ-6 and MF-16) of the Organization for Pharmaceutical Safety and Research.

References

1. K. Toda, S. Ishida, K. Nakata, R. Matsuda, Y. S. Mogami, K. Fujishita, S. Ozawa, J. Sawada, K. Inoue, K. Shudo, and Y. Hayashi, *Anal. Sci.*, **2003**, *19*, 1529.
2. Y. Hayashi and R. Matsuda, *Anal. Chem.*, **1994**, *66*, 2874.
3. R. Matsuda, Y. Hayashi, S. Sasaki, K. Saito, K. Iwaki, H. Harakawa, M. Satoh, Y. Ishizuki, and T. Kato, *Anal. Chem.*, **1998**, *70*, 319.
4. S. Ishida, E. Huang, H. Zuzan, R. Spang, G. Leone, M. West, and J. R. Nevins, *Mol. Cell Biol.*, **2001**, *21*, 4684.
5. S. J. Collins, *Blood*, **1987**, *70*, 1233.
6. H. L. Pahl, *Oncogene*, **1999**, *18*, 6853.
7. H. Q. Nguyen, B. Hoffman-Liebermann, and D. A. Liebermann, *Cell*, **1993**, *72*, 197.
8. V. Ullmannová, P. Stöckbauer, M. Hradcová, J. Souček, and C. Haškovec, *Leuk Res.*, **2003**, *27*, 1115.
9. K. Tanaka, T. Kawakami, K. Tateishi, H. Yashiroda, and T. Chiba, *Biochimie*, **2001**, *83*, 351.
10. O. Coux, K. Tanaka, and A. L. Goldberg, *Annu. Rev. Biochem.*, **1996**, *65*, 801.
11. V. Spataro, T. Toda, R. Craig, M. Seeger, W. Dubiel, A. L. Harris, and C. Norbury, *J. Biol. Chem.*, **1997**, *272*, 30470.

Improvement in Reliability of Probabilistic Test of Significant Differences in GeneChip Experiments

Kyoko TODA,[†] Seiichi ISHIDA,[†] Kotoko NAKATA, Rieko MATSUDA, Yukari SHIGEMOTO-MOGAMI, Shogo OZAWA, Jun-ichi SAWADA, Yasuo OHNO, Kazuhide INOUE, Koichi SHUDO, and Yuzuru HAYASHI^{††}

National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kami-Yoga, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan

A probabilistic test (FUMI theory) for GeneChip experiments has been proposed for selecting the genes which show significant differences in the gene expression levels between a single pair of treatment and control. This paper describes that the reliability of the judgment by the FUMI theory can be enhanced, when the selected genes are referred to biomolecular-functional networks of a commercial database. The genes judged as being differently expressed are grouped into a cluster in the biomolecular networks. It is also demonstrated that false positive genes have a trend in the networks to be isolated from each other, and also away from the clustered genes, since the false positive genes are randomly selected.

(Received October 17, 2003; Accepted February 23, 2004)

Introduction

The GeneChip technology has recently made rapid progress, but some important problems still remain open. For example: 1) The GeneChips are expensive, and the replication of experiments is not easy; 2) The GeneChips generate tens of thousands of data for every experiment, and a new method for handling such voluminous data efficiently is desired.

In a previous paper,¹ we put forward a method for detecting significant changes between two different conditions from a single pair of experiments, that is, treatment and control. The method is called FUMI theory (FUNCTION of Mutual Information).^{2,3} Under the condition of the paper, out of 12559 genes on the chip, 200–310 genes were selected as differently expressed with 1% risk. Due to the risk of 1%, however, 126 genes must be falsely selected. This number of false positive genes is critical compared to the totally selected genes (200–310).

The simplest solution to the problems will be to refer to the results of repeated experiments under the same conditions.⁴ It is quite probable that the genes of true differences in the expression will be selected once and again by the replicates. On the other hand, the false positive genes will be selected at random, and not many times.

This paper proposes a method to make the judgment based on the FUMI theory more reliable, *i.e.*, a method to distinguish between the true positive and false positive, even from a single pair of treatment and control experiments. For this purpose, a commercially available database which provides a biomolecular-functional network is integrated.

Experimental

The details of experiments for the microarray analysis were previously described.¹ Human promyelocytic leukemia cell line (HL60) cells were exposed to 20 nM 12-*O*-tetradecanoyl-phorbol 13-acetate (TPA) for 9 h and biotin-labeled cRNA was prepared and stored as a stock solution for later hybridization. A total of four GeneChip arrays (Human Genome U95A set, Affymetrix, Inc) were used for hybridization (two with the TPA-exposed stock solution and two with the control stock solution). One of four combinations of exposure and control experiments was taken as an example in the text. The others were used for reference.

The network of proteins (Fig. 1) was drawn with a commercial database (KeyMolnet, Institute of Medicinal Molecular Design Inc., Tokyo).

Theory

In the FUMI theory, the *a priori* SD, σ , of microarray fluorescence measurements is described as a function of the averaged measurements, X :

$$\sigma = \sqrt{0.009636X^2 + 91897.8} \quad (1)$$

This relationship was obtained in our previous study from six replicate samples which were different from the target samples. Let X_E be the expression level (measurement) of a gene for the exposed sample and X_C be the measurement of the gene for the control sample. σ is given by Eq. (1) as $X = (X_E + X_C)/2$. The judgment of the significant differences is performed based on the inequality:

$$\frac{|X_E - X_C|}{\sqrt{2}\sigma} > 2.58 \quad (2)$$

[†] Co-first authors.

^{††} To whom correspondence should be addressed.

K. S. present address: Japan Pharmaceutical Information Center.

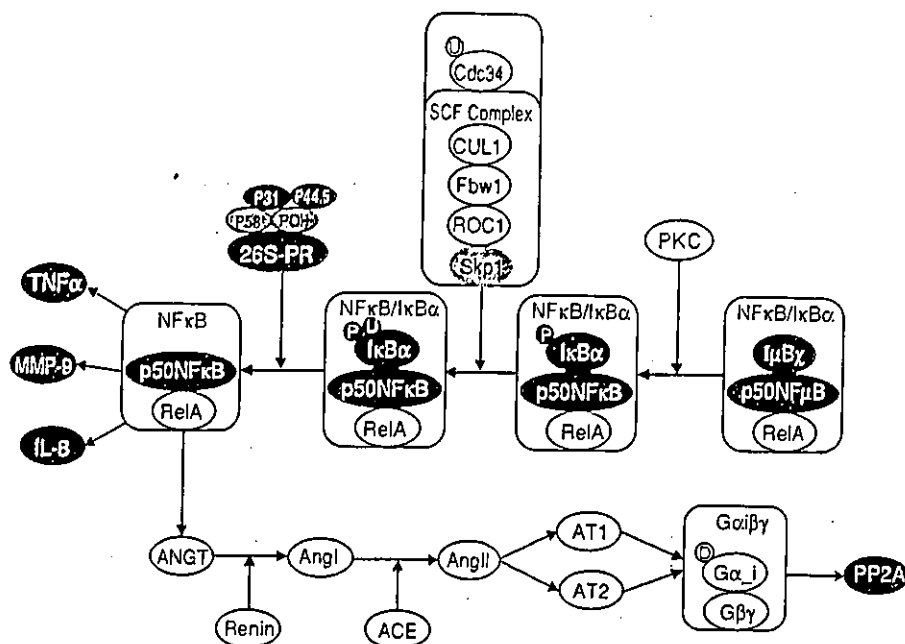


Fig. 1 Proteins with significant differences of gene expression. Significant differences with 1% risk (black background) and 5% risk (gray background) are judged by FUMI theory. The white background means no significant difference, except for PKC and ROC1 which are not included in the U95A array. The network of the proteins is provided by KeyMolnet. Cdc34: Cell Division Cycle 34; SCF: Skp1/Cull1/F-box;⁹ 26S-PR: 26S Proteasome;^{10,11} ANGT: Angiotensinogen; AngI: Angiotensin I; ACE: Angiotensin I converting enzyme; AngII: Angiotensin II; AT1: angiotensin II receptor type 1; AT2: Angiotensin II receptor type 2; G α i β γ : heterotrimeric G Protein. The subunits are represented as α i, and β γ . D represents the GDP-binding form.

where 2.58 is the critical value for a significant level of 1% under the assumption that the distribution of $X_E - X_C$ is normal. If the risk is raised from 1% to 5%, the critical value becomes 1.96.

Results and Discussion

The FUMI theory provided the judgment with 1% risk that out of 12559 genes on the U95A array, 1231 genes were differently expressed between the TPA treated HL60 cells and control cells. Figure 1 illustrates the well-known pathways around the TPA receptor, PKC (protein kinase C).⁵ TPA is known to promote the transcription of IL-8 (interleukin 8), TNF α (tumor necrosis factor α), and MMP-9 (matrix metalloproteinase 9) through the transcription factor, NF κ B (NF kappa B).⁶ In the figure, the black and gray ellipses represent the molecules for which the gene expression levels were judged to increase with 1% and 5% risks, respectively. The white ellipses denote the molecules which were judged to be unaffected by TPA. The small circles show the protein modification by phosphorylation (P) and ubiquitination (U). The arrows show the biological influence from one molecule to another. The molecules which function as a complex are grouped by the square.

The results from the significance test for one pair of experimental data (one treatment and one control) are discussed below. The tests for three other pairs of data, obtained under the same conditions, are used for corroboration. The genes on the pathways to IL-8, TNF α and MMP-9 were also judged as being affected in the other three tests, but PP2A (Protein phosphatase 2A), was not, even when the risk was increased to 5%.

From the above results, it follows that the genes selected by every significance test, e.g., the pathways to IL-8, TNF α and MMP-9, will have a high probability that the gene expression level is truly different between the treatment and control. In the protein network diagram, the selected proteins appear as a cluster.

Among the 1231 genes selected by the FUMI theory, some gene groups which are similar to the PKC cluster are also found when they are applied to protein networks, e.g., EGR-1⁷ and p21^{Waf1/Cip1}.⁸ These genes are well-known to be induced by TPA,^{7,8} and are involved in the 753 genes which were selected from each of the four pairs of exposure and control.

On the other hand, the isolated genes from the cluster, e.g., PP2A, were selected only once from the four pairs. Therefore, PP2A was selected randomly, and can be concluded to be false positive. On the network, the false positive genes will be isolated from the clustered genes.

Among the selected 1231 genes, 97 genes were not selected by the other reference pairs of experiments, and are suspected to be false positive. They are all isolated from the PKC cluster. The number, 97, is close to the probable number of false positive genes when the risk is 1% (= 126). The number of genes suspected to be false positive is 80, 128, 129 for the reference pairs, respectively.

We can conclude that the combination of the test of significant difference (FUMI theory) with a protein network database (KeyMolnet) can substantially enhance the reliability of judgment. In other words, the true and false differences in the gene expression levels can be distinguished based on the relative position of the molecules in the protein network, i.e., clustered or isolated. This paper has taken the well-known experiment as a model example, but the proposed method will

be applicable to practical problems.

The biological activities of the genes clustered in the database (KeyMolnet) can be confirmed, though not always, by literature. However, it will be quite difficult to find relevant papers on the isolated genes because of the randomness and abundance of their occurrence. Among 12559 genes, 1231 genes were selected by the FUMI theory as mentioned above. About 10000 genes can be candidates for the false positive on a gene chip and possibly only a part of these genes have been studied so far. Nevertheless, our purpose is to provide a method for estimating the unknown biological functions of the genes from the combination of insufficient information. The FUMI theory and database can play a complementary role in analyzing a huge amount of GeneChip data.

Acknowledgements

We would like to thank Drs. Itai, Tomioka and Sato of the Institute of Medicinal Molecular Design, Inc. for their valuable suggestions and for kindly allowing us to use KeyMolnet. This work was supported in part by the Program for Promotion of Fundamental Studies in Health Sciences (MPJ-6 and MF-16) of the Organization for Pharmaceutical Safety and Research.

References

1. K. Toda, S. Ishida, K. Nakata, R. Matsuda, Y. S. Mogami, K. Fujishita, S. Ozawa, J. Sawada, K. Inoue, K. Shudo, and Y. Hayashi, *Anal. Sci.*, **2003**, *19*, 1529.
2. Y. Hayashi and R. Matsuda, *Anal. Chem.*, **1994**, *66*, 2874.
3. R. Matsuda, Y. Hayashi, S. Sasaki, K. Saito, K. Iwaki, H. Harakawa, M. Satoh, Y. Ishizuki, and T. Kato, *Anal. Chem.*, **1998**, *70*, 319.
4. S. Ishida, E. Huang, H. Zuzan, R. Spang, G. Leone, M. West, and J. R. Nevins, *Mol. Cell Biol.*, **2001**, *21*, 4684.
5. S. J. Collins, *Blood*, **1987**, *70*, 1233.
6. H. L. Pahl, *Oncogene*, **1999**, *18*, 6853.
7. H. Q. Nguyen, B. Hoffman-Liebermann, and D. A. Liebermann, *Cell*, **1993**, *72*, 197.
8. V. Ullmannová, P. Stöckbauer, M. Hradcová, J. Souček, and C. Haškovec, *Leuk Res.*, **2003**, *27*, 1115.
9. K. Tanaka, T. Kawakami, K. Tateishi, H. Yashiroda, and T. Chiba, *Biochimie*, **2001**, *83*, 351.
10. O. Coux, K. Tanaka, and A. L. Goldberg, *Annu. Rev. Biochem.*, **1996**, *65*, 801.
11. V. Spataro, T. Toda, R. Craig, M. Seeger, W. Dubiel, A. L. Harris, and C. Norbury, *J. Biol. Chem.*, **1997**, *272*, 30470.

Improvement in Reliability of Probabilistic Test of Significant Differences in GeneChip Experiments

Kyoko TODA,[†] Seiichi ISHIDA,[†] Kotoko NAKATA, Rieko MATSUDA, Yukari SHIGEMOTO-MOGAMI, Shogo OZAWA, Jun-ichi SAWADA, Yasuo OHNO, Kazuhide INOUE, Koichi SHUDO, and Yuzuru HAYASHI^{††}

National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kami-Yoga, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan

A probabilistic test (FUMI theory) for GeneChip experiments has been proposed for selecting the genes which show significant differences in the gene expression levels between a single pair of treatment and control. This paper describes that the reliability of the judgment by the FUMI theory can be enhanced, when the selected genes are referred to biomolecular-functional networks of a commercial database. The genes judged as being differently expressed are grouped into a cluster in the biomolecular networks. It is also demonstrated that false positive genes have a trend in the networks to be isolated from each other, and also away from the clustered genes, since the false positive genes are randomly selected.

(Received October 17, 2003; Accepted February 23, 2004)

Introduction

The GeneChip technology has recently made rapid progress, but some important problems still remain open. For example: 1) The GeneChips are expensive, and the replication of experiments is not easy; 2) The GeneChips generate tens of thousands of data for every experiment, and a new method for handling such voluminous data efficiently is desired.

In a previous paper,¹ we put forward a method for detecting significant changes between two different conditions from a single pair of experiments, that is, treatment and control. The method is called FUMI theory (FUnction of Mutual Information).^{2,3} Under the condition of the paper, out of 12559 genes on the chip, 200–310 genes were selected as differently expressed with 1% risk. Due to the risk of 1%, however, 126 genes must be falsely selected. This number of false positive genes is critical compared to the totally selected genes (200–310).

The simplest solution to the problems will be to refer to the results of repeated experiments under the same conditions.⁴ It is quite probable that the genes of true differences in the expression will be selected once and again by the replicates. On the other hand, the false positive genes will be selected at random, and not many times.

This paper proposes a method to make the judgment based on the FUMI theory more reliable, *i.e.*, a method to distinguish between the true positive and false positive, even from a single pair of treatment and control experiments. For this purpose, a commercially available database which provides a biomolecular-functional network is integrated.

Experimental

The details of experiments for the microarray analysis were previously described.¹ Human promyelocytic leukemia cell line (HL60) cells were exposed to 20 nM 12-*O*-tetradecanoyl-phorbol 13-acetate (TPA) for 9 h and biotin-labeled cRNA was prepared and stored as a stock solution for later hybridization. A total of four GeneChip arrays (Human Genome U95A set, Affymetrix, Inc) were used for hybridization (two with the TPA-exposed stock solution and two with the control stock solution). One of four combinations of exposure and control experiments was taken as an example in the text. The others were used for reference.

The network of proteins (Fig. 1) was drawn with a commercial database (KeyMolnet, Institute of Medicinal Molecular Design Inc., Tokyo).

Theory

In the FUMI theory, the *a priori* SD, σ , of microarray fluorescence measurements is described as a function of the averaged measurements, X :

$$\sigma = \sqrt{0.009636X^2 + 91897.8} \quad (1)$$

This relationship was obtained in our previous study from six replicate samples which were different from the target samples. Let X_E be the expression level (measurement) of a gene for the exposed sample and X_C be the measurement of the gene for the control sample. σ is given by Eq. (1) as $X = |X_E + X_C|/2$. The judgment of the significant differences is performed based on the inequality:

$$\frac{|X_E - X_C|}{\sqrt{2}\sigma} > 2.58 \quad (2)$$

[†] Co-first authors.

^{††} To whom correspondence should be addressed.

K. S. present address: Japan Pharmaceutical Information Center.

最新皮膚科学大系

Comprehensive Handbook of Clinical Dermatology

5

薬疹・中毒疹

総編集

玉置 邦彦

6

編集委員

飯塚 一

清水 宏

富田 靖

宮地 良樹

橋本 公二

古江 増隆

発症機序に特徴のある薬疹

光線過敏型薬疹

● 定義, 概念

光線過敏症は、日光などの照射を受けた皮膚に生じる皮膚炎の総称であり、種々多様な原因で起こる。薬剤服用によるものは日常診療上、最も頻度が高く、特に成人の光線過敏症患者を診た場合、まず最初に考えるべき原因である。この薬剤性光線過敏症は、一方では、薬疹という分類の観点からもとらえることができる。薬疹は薬剤の全身投与により起こる副作用であるが、その発現に光照射を必要とするタイプの薬疹があり、これを光線過敏型薬疹とよぶ。したがって、薬剤性光線過敏症は光線過敏症からみた分類、光線過敏型薬疹は薬疹からみた分類であり、両者は同義語である。

● 疫学

薬剤を服用する機会の多い中年から高齢者に好発する。光線過敏症の原因となる薬剤は非常に多く、新薬の登場とともにその種類は増加している。原因薬剤はほとんどすべて内服薬であり、代表的なものを表1に示す。薬剤の使用にはやり廃りがあり、その頻度のランキングは数年単位で大きく変化することがある。たとえば、1980年代後半はアフロクアロンによる光線過敏症が多くみられたが¹⁾、その使用の低下に伴い頻度は減少し、最近ではニューキノロン系抗菌薬によるものが多くみられている。

1980年から1996年にわが国で報告された光線過敏型薬疹の患者は373例あり、このうち142例(38%)がニューキノロン系薬剤によって起こっている。その頻度はそれぞれのニューキノロンでかなり異なり、スバルフロキサシンが他と比べ圧倒的に高く(59例)、フレロキサシン(35例)、エノキサシン(23例)、ロメフロキサシン(22例)の報告も比較的多くみられる²⁾。ピロキシカム、降圧利尿薬も頻度的に重要であり、フルオロウラシル(5-FU)、クロルプロマジン、トルブタミド、グリセオフルビン、テトラサイクリンは、古典的かつ現在でも原因となりうる光線過敏性内服薬剤である。

● 病因, 病態生理

◎ 光毒性反応と光アレルギー性反応

薬剤による光線過敏症は、一般の光感受性物質と同様に、光毒性反応とT細胞性免疫を介する光アレルギー性反応に分けられる。光毒性反応は感作期間を必要としないため、薬剤内服後、初回日光曝露でも皮疹が生ずる。光アレルギー性反応は感作が必要である。

従来、光毒性機序が誇張されてきたが、これは光毒性を検知する方法が多くあるのに対し、光アレルギーを調べるのが困難であったことによる。臨床的には、光アレルギー性機序で起こっていることが多いことを強調したい³⁾。

光アレルギー性物質は光毒性をも併せもつことが一般的であり、ある薬剤による光線過敏症が光毒性機序で起こっているのか、光アレルギー性であるのかは、必ずしも明確には分けられないこともある。

◎ 作用波長

皮膚病変を誘導する光の波長、すなわち作用波長は紫外線領域にあり、特に長波長紫外線(ultraviolet A; UVA)が多くの薬剤の作用波長であるが、スルファニルアミドなどごく一部の薬剤では中波長紫外線(ultraviolet B; UVB)が重要である。ニューキノロンの作用波長も他

- ☐ drug photosensitivity, drug-induced photosensitivity
- ☐ 薬剤性光線過敏症, drug phototoxicity and photoallergy

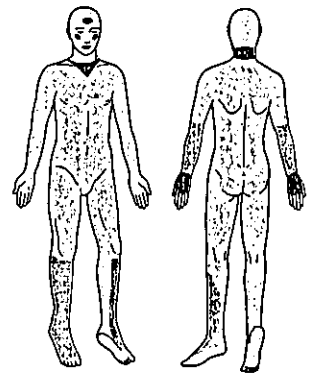


表1 代表的な光線過敏性内服薬剤

抗菌薬	ニューキノロン系 スバルフロキサシン、フレロキサシン、エノキサシン、ロメフロキサシン、ソルフロキサシン、トスフロキサシン、 テトラサイクリン系 ドキシサイクリン、(デメチルクロル)テトラサイクリン
筋弛緩薬	アフロクアロン
消炎鎮痛薬	ピロキシカム、アンピロキシカム
抗真菌薬	グリセオフルビン
抗癌薬	フルオロウラシル(5-FU)、テガフル、フルタミド
降圧利尿薬	ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド、クロフェナミド、 メチ克蘭
β遮断薬	チリソニール
抗ヒスタミン薬	メキタジン
トランクライザー	クロルプロマジン
抗てんかん薬	カルバマセピン
糖尿病治療薬	トルブタミド
生薬	クロレラ

の光線過敏性薬剤と同様にUVAであることが多く、UVBでは長波長部のみ作用波長にかかわっている。しかし最近、スバルフロキサシンの光毒性皮膚炎において、UVAとUVBの共同作用(photoaugmentation)により、より顕著な紅斑を誘発することが判明している⁹⁾。一般に光毒性反応においては、作用波長はその薬剤の吸収波長に一致するが、光アレルギー性反応では、作用波長は吸収波長より長波長域となる。

● 光毒性反応の機序

薬剤による光毒性反応には活性酸素が関与しており、こうした反応はタイプIの反応とタイプIIの反応とに分けられる。光線過敏性薬剤の多くはタイプIIであり、一重項酸素がかかわると考えられる。脂質過酸化反応、蛋白との光共有結合、DNAに対する作用など細胞毒性機序が主であり、光線過敏性皮膚炎はこうしたさまざまな反応の統合として起こっていると考えられる。

● 光アレルギー性反応の機序

通常の抗原とは異なり、光アレルギー性物質が抗原となるには紫外線照射が必要である。この紫外線的作用による抗原性の獲得については古くからいくつかの考えが提唱されてきたが、大きく2つの説に集約される。一つはプロハ

プテン(prohaptent)であり、もう一つは光ハプテン(photohaptent)という考えである(図1)。

プロハプテン説は、光アレルギー性物質は紫外線照射により化学構造の変化が起き、通常のハプテンのようになり、蛋白との結合能力を獲得する、という単純明快な説である。一方、光ハプテン説は、紫外線照射がなされるとその化学構造の一部が光分解され、その分解と同時に近傍の蛋白と共有結合し完全抗原ができあがるという考えである。したがって、あらかじめUVAを照射した物質が蛋白と結合すればプロハプテン、一方、その物質と蛋白との共存下でUVAを照射し、両者が共有結合すれば光ハプテンということになる。また、物質によっては光ハプテンやプロハプテンになるために、生体内で代謝を受ける必要があるかもしれない、プロ光ハプテン(prophotohaptent)というべき性質のものも存在すると考えられる。

スルファニルアミド、アンピロキシカムなどではプロハプテンであることが示唆されているが、光アレルギー性物質のかなりの部分は光ハプテンと考えられる²³⁾。ニューキノロンやアフロキサロンは光ハプテンであることが確認されている¹⁵⁾。光ハプテン能の検討は、光アレルギー性物質の性格を検討するうえで最も重要である。光ハプテンと蛋白の光結合様式の詳細は明らかではない。しかし、ニューキノロンであるオフロキサシンはリジンに光結合する選択性が高く、おそらくアミノ基に結合することが示唆される。したがって、リジン側鎖やN末端のアミノ基に光結合し、その抗原性を発揮すると考えられる⁶⁾。

マウスに薬剤を全身投与し、皮膚にUVAを照射することにより、皮膚反応を誘導できる。ニューキノロンをマウス腹腔内に投与した場合、24時間で同薬剤の表皮中濃度は最大となり、UVAを照射するとニューキノロン光産物が表皮細胞上に形成される⁷⁾。すなわち、薬剤は真皮側から表皮に拡散し、ケラチノサイトとLangerhans細胞に達し、UVA照射によりこれらの細胞は光抗原を担うことになる。このうち、Langerhans細胞がT細胞の感作、惹起を導くことが明らかにされており、光線過敏型薬疹においても光接触皮膚炎と同様にLangerhans細胞は抗原提示細胞の役割を担っている⁸⁾。T細胞の活性化により皮膚炎が起こるが、薬剤で光修飾されたケラチノサイトも標的細胞となり、種々の組織型を呈すると考えられる。

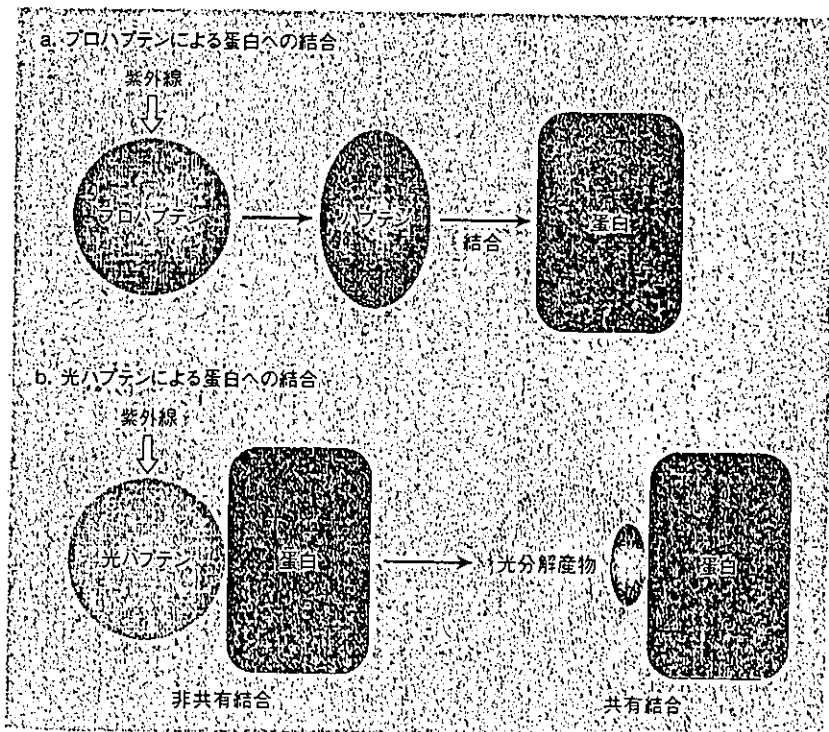


図1 プロハプテンと光ハプテン

③ 光アレルギー性反応と光毒性反応とのかわり

光線過敏型薬疹は、光毒性反応と光アレルギー性反応が密接にかかわり合っていると考えられ、その機序を論ずる際、両者を同時に考えていく必要がある。たとえば、ある光線過敏性薬剤が化学構造上、光感受性のある部位を有しており、紫外線照射によりこの部分が光分解されると仮定する。これによりフリーラジカルが形成され、光毒性反応に結びつく。しかし一方では、近傍に蛋白が存在すれば、外れた部分に蛋白の共有結合が起こり、完全抗原の形成、すなわち光アレルギー性反応を生ずる原因となる。

④ 光線過敏型薬疹とアレルギー性光接触皮膚炎における病態上の比較

光線過敏型薬疹とアレルギー性光接触皮膚炎はともに外来性光ハプテン投与によって起こる疾患であるが、その投与経路は異なる。アレルギー性光接触皮膚炎では経皮的であり、光線過敏型薬疹では経口的、すなわち全身投与である。皮膚に紫外線が当たり表皮細胞が光ハプテン化され、その過敏症の誘導に Langerhans 細胞が関与するのは共通であろう。しかし、アレルギー性光接触皮膚炎の組織学的反応は湿疹型であるが、光線過敏型薬疹のそれは多様であり、苔癬型組織反応をとることもしばしばである。光ハプテンの表皮への到達は、アレルギー性光接触皮膚炎の場合は角層側からであり、光線過敏型薬疹では基底層側からである。したがって、表皮細胞の光ハプテン化の分布には両者間で差が生じることになる。こうした分布差が組織反応の違いを生ずる可能性がある。両者とも光ハプテン特異的 CD4⁺ T 細胞が過敏症発症にかかわるが、病変誘発には CD8⁺ T 細胞の参加も重要であろう。この CD8⁺ T 細胞関与の軽重も、表皮細胞での光ハプテンの分布差によって生ずるかもしれない。

● 代表的薬剤の特徴

① ニューキノロン

ニューキノロンは 6 位にフッ素があるため、国外ではフルオロキノロン (fluoroquinolone) と一般的によばれている。光毒性と光アレルギー性を併せもつ薬剤である。光毒性は 8 位のフッ素が貢献すると考えられ、これを有するものは光毒性が強い。光アレルギー性は光ハプテンであることによるか^(2,6,7)、7 位のピペラジ

ン環が光分解を受け、蛋白と共有結合するために生じる可能性がある。臨床的にはほとんどの場合、光アレルギー性反応である。しかし、スバルフロキサシンは特殊性があり、光ハプテンとしての性格は他のキノロンほどではないが、光毒性は非常に強い。同剤による光線過敏症の頻度が高いのは、この光毒性の強さによる⁽⁴⁾。

光アレルギー性反応において、各ニューキノロン間では光交差反応を起こすことが臨床的にも動物実験でも知られている⁽⁸⁾。したがって、あるニューキノロンで光線過敏症を起こした場合、他のニューキノロンの使用も避けることが必要になる。また、あるニューキノロンを内服して光線過敏症を生じたとき、果たして感作もその薬剤が誘導したかどうかはわからない。感作、惹起が別々の薬剤で引き起こされた可能性がある。

② ビロキシカム

ビロキシカムによる光線過敏症患者では、チメロサル (エチル水銀チオサリチル酸ナトリウム) による接触皮膚炎を経験したことがある患者がおり、これら 2 剤あるいはどちらかに貼布試験で陽性になることが多い⁽⁹⁾。ビロキシカム自体は光ハプテンとしての性格をもっており、あらかじめ UVA 照射したビロキシカムを患者皮膚に貼布しても陽性反応を得られない。しかし、そのプロドラッグであるアンピロキシカムは、UVA を照射した後に患者に貼布試験することにより陽性反応を導く。このことは、ビロキシカムは光ハプテンであるのに対し、アンピロキシカムはプロハプテンであることを示している。接触皮膚炎として現れる消毒剤との交差反応性、そしてこのアンピロキシカムとの差違をふまえ、光化学的にビロキシカム光線過敏症を解明する余地はまだ残されている。

③ グリセオフルビン

その使用頻度はおそらく減少しているが、本剤による光線過敏症の患者数は現在もかなりのものと推察される。この抗真菌薬による光線過敏症は、光アレルギー性機序によると考えられている。グリセオフルビンは、エリテマトーデスを誘発あるいは悪化させることが知られている。さらには抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体陽性者には本剤による光線過敏症が起きやすいことが示されており⁽¹⁰⁾、グリセオフルビン光線過敏症を起こした患者に対して、こうした血清学的検査をする必要がある。



図2 トリクロルメチアジド
による光線過敏型薬疹
頬部の紅斑。

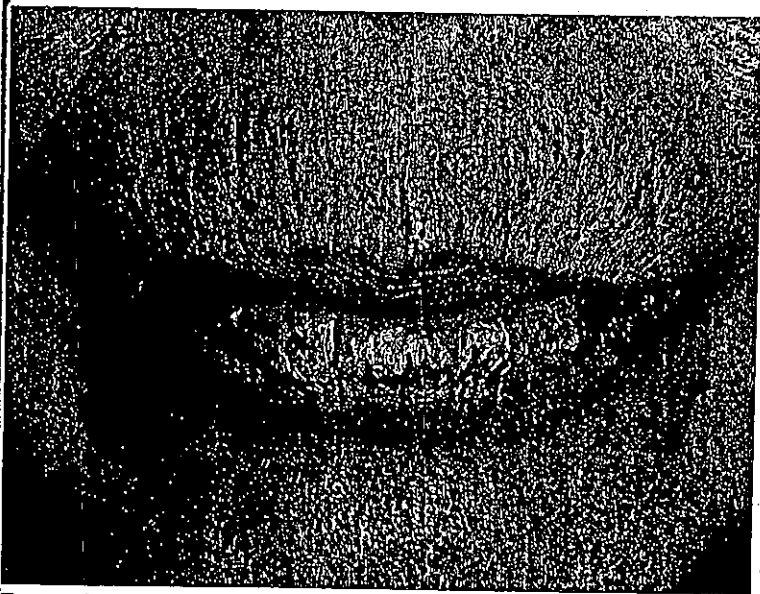


図3 スパルフロキサシン (ニューキノロン) による光線過敏型薬疹
下口唇の紅斑と鱗屑。

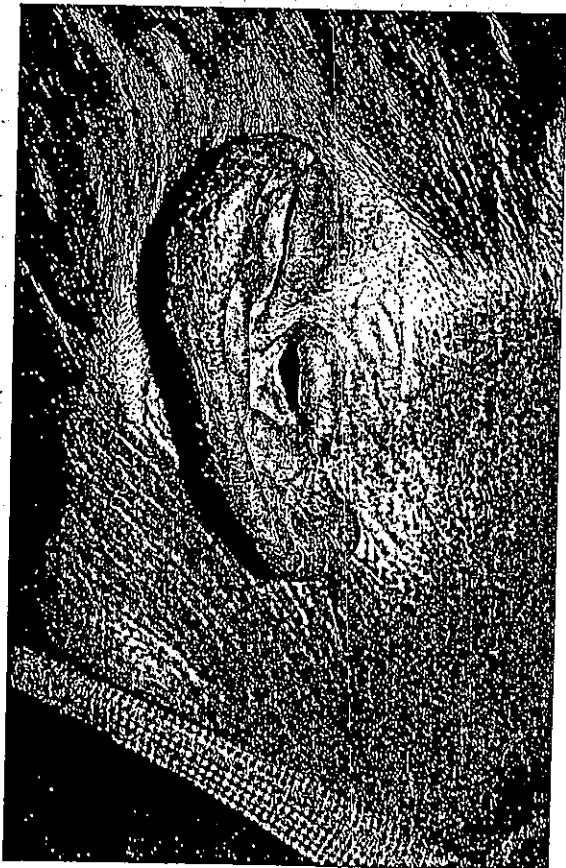


図4 ナリジクス酸 (オールドキノロン) による光線過敏型薬疹
耳介の紅斑と鱗屑。側頸部にも同様の症状がみられる。

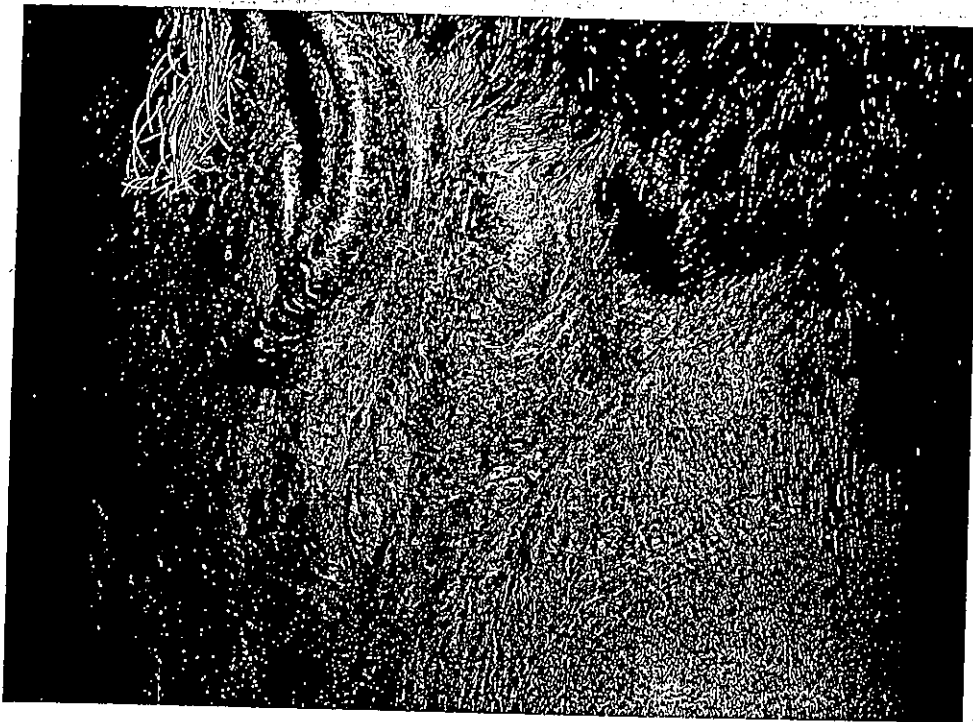


図5 フルオウラシル (5-FU) による
光線過敏型薬疹
頂部の紅斑、鱗屑、色素沈着。

図7 ;
手背が!

●テトラサイクリン

テトラサイクリン系薬剤のなかでは、デメチルクロルテトラサイクリンとドキシサイクリンは特に強い光線過敏性物質である。わが国ではおそらく使用頻度が高いため、ドキシサイクリンの報告が多い。テトラサイクリンとオキシテトラサイクリンの光毒性はこれら二者より弱い。ミノサイクリンは光毒性がさらに弱いからいはいは検知できないため、光線過敏性皮膚炎はまず起こさない。

●フルタミド

前立腺癌治療薬として用いられているフルタミドは、それ自体はUVAによる光分解を受けにくく、また光ハプテンとしての性格はない¹¹⁾。しかし、代謝産物であり、実際、血中に存在するヒドロキシフルタミドが光感受性があり、さらには光ハプテンである可能性は残る。

●臨床症状

通常、薬剤内服中に戸外で日光に曝露されたというエピソードがあって発症する。高齢者ではいつ日光に曝されたかははっきりしないことも多く、またベッドが病室の窓際に位置していたために起こることもある。皮疹の分布に特徴があり、顔面(図2)、口唇、特に下口唇(図3)、耳介(図4)、頂部(図5)、上胸部V領域(図6)、手背(図7)などの露光部位に限局し

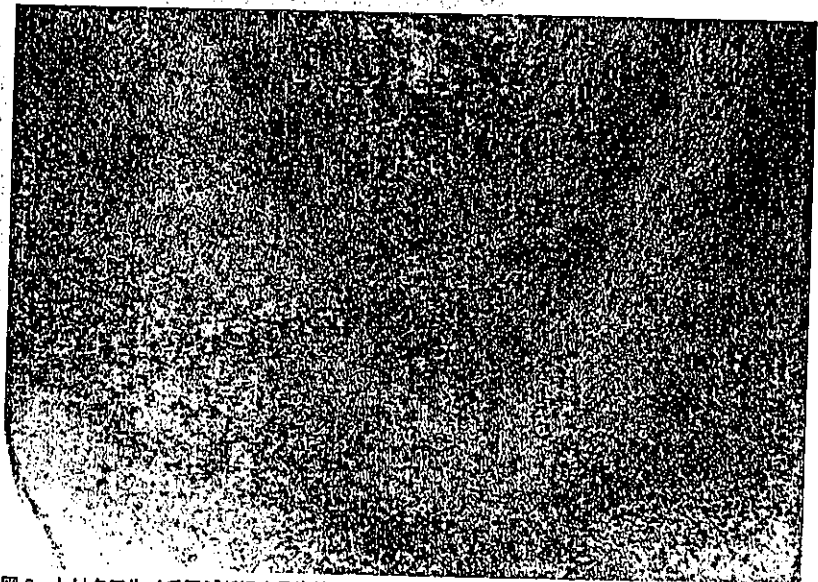


図6 トリクロルメチアジドによる光線過敏型薬疹
上胸部V領域の紅斑。

て皮疹がみられる。半袖、半ズボンで日光に曝露されたときには、前腕伸側、下肢伸側にも皮膚炎は生じ、またサンダル、下駄履きの場合には、足背にも皮疹が生ずる。

光毒性反応は日焼け(サンバーン)様発疹をとり、光アレルギー性反応の場合は、浮腫性紅斑、水疱、扁平苔癬様皮疹、白斑黒皮症などさまざまである。ときには光毒性反応を思わせる浮腫性紅斑で始まり、経過とともに扁平苔癬様皮疹に変化する症例もある。このことは、同一患者内、同一エピソード内でも光毒性反応と光

● 薬疹の臨床型分類

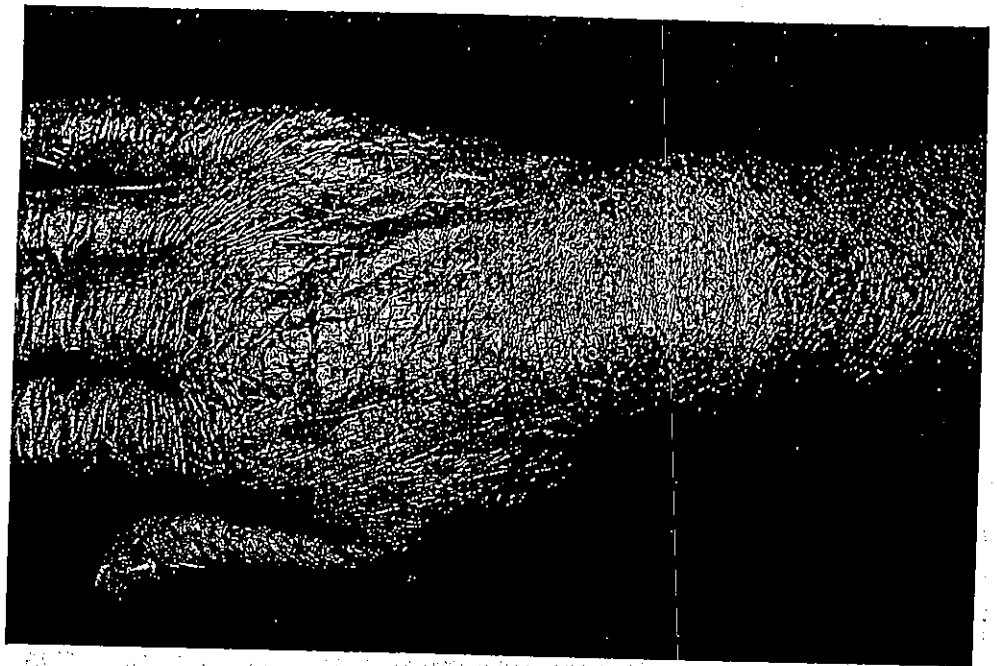


図7 アフロクエロンによる光線過敏型薬疹
手背から前腕の扁平苔癬様皮疹。

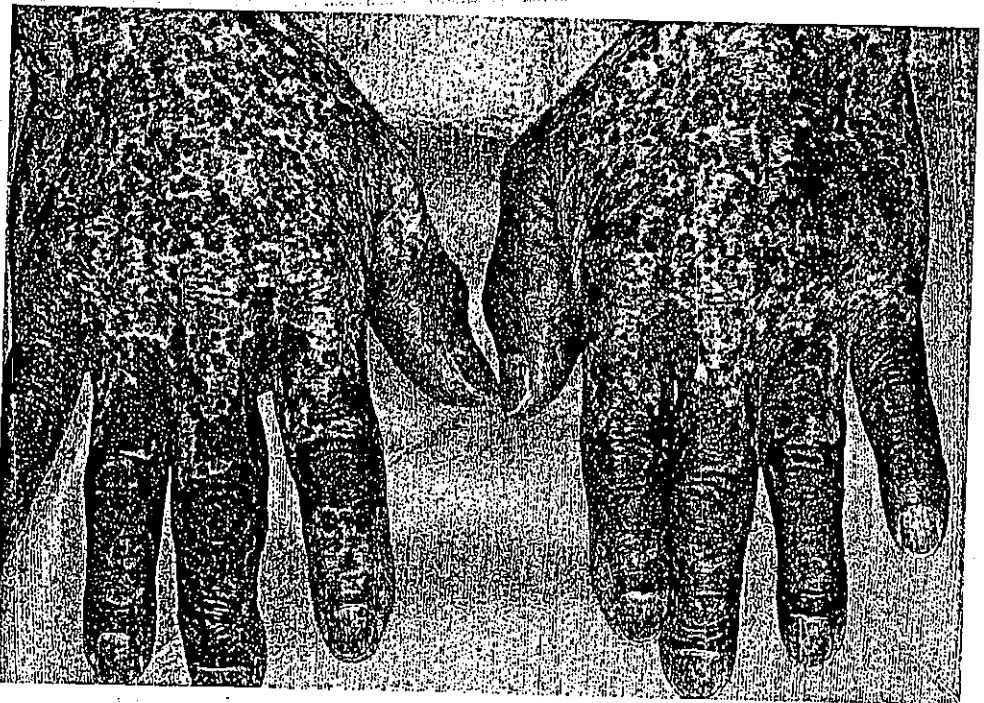


図8 白斑黒皮症
両手背の色素沈着と色素脱失。

アレルギー性反応が連続的に起こりうることを推察させる。扁平苔癬様皮疹の性状は、紅斑ではあるが色が紫がかっていることにある(図7)。急性反応的でないため、しばしば光線過敏症を思い浮かべることが難しい。

● 白斑黒皮症

色素沈着と色素脱失が混在する病変は、白斑黒皮症と称される(図8)。原因である薬剤の内服を中止することが遅れ、長期に光線過敏性皮膚炎を患った患者に多い。当初は一般的な光

線過敏型薬疹と同様に、紅斑を主体とする病変から始まるが、徐々に色素沈着と色素脱失が入り混じった病変へと変化していく。すでに白斑黒皮症が完成してしまっている状態では難治である。

● 病理所見

光線過敏反応を起こした皮膚病変は病理組織学的に、①真皮上層の浮腫、②真皮上層のリンパ球浸潤を中心とする非特異的な炎症、③T細胞性免疫が関与すると考えられている苔癬型

組織反応まで、症例によって異なる。苔癬型組織反応は、アレルギー性機序による光線過敏型薬疹の存在を示唆する。また特殊な組織型では、好酸球と異型リンパ球浸潤を伴う表皮下水疱を示したロメフロキサシンによるものもあり¹²⁾、アレルギー性機序で起こる症例があることを明確に示している。

● 検査

● 内服照射試験

薬疹の診断において内服再投与は最も確実な試験であるが、光線過敏型薬疹では内服した後に紫外線の照射を行う内服照射試験が行われる。薬剤内服後、皮膚での濃度が最高値に達するまでの時間についてのデータは、ほとんどの薬剤でない。したがって、薬剤内服後、血中濃度が最高になる時間を参考に、内服から照射までのタイミングを決める。通常、朝に内服して午後には照射する。照射はUVAとUVBそれぞれの人工光源を用いて行うが、前述のようにUVAが作用波長であることがほとんどであり、UVA照射で誘発されることが多い。通常UVAを0.5~2 J/cm²照射する。しかし、光毒性反応において、薬剤によってはUVAとUVBの両者を連続的に照射することにより紅斑が誘発されることがあるので注意を要する。

● 光貼布試験

内服の代わりに薬剤を皮膚に貼布して、その部位に紫外線を照射する方法である。貼布試験と同様の要領で、皮膚に被験物質を密封塗布する。24~48時間貼ったあと剝がし、通常の接触皮膚炎を起こしていないことを確認するための判定を行う。判定後、貼った部分に光を当てる。作用波長はUVAであることが圧倒的に多いため、照射24時間後、48時間後に判定する。剝がしたときの判定が陰性で、光を照射することによって増強した場合、光貼布試験陽性となる。

内服の必要がなく実施しやすいが、陽性度は内服照射試験に比べ低く、陰性であるからといって被験薬から除外することはできない。陰性になりやすい理由として、代謝産物が光感作物質となるためとの意見もあるが、乱刺部位での光貼布試験では陽性になりやすく¹³⁾、経皮吸収が悪いためとも考えられる。光線過敏性薬剤のなかには脂質と親和性を示すものがあり、こうした薬剤はセラミドなどの脂質が豊富な角層

においてトラップされてしまう可能性がある。また、ニューキノロン系薬剤ではメラニンとの親和性があり、これが何らかの形で経皮吸収、照射効率に影響を与えるかもしれない。

photoDLST (photo modified drug-induced lymphocyte stimulation test)

光線過敏症患者の末梢血リンパ球を用いての*in vitro*試験も試みられている¹⁴⁾。通常の薬疹の診断に用いられるDLST (drug-induced lymphocyte stimulation test) では、光の関与する薬疹の診断にはならない。そこで、末梢血単核球を2つに分け、一方を反応細胞、他方を薬剤溶液中でUVA照射して光修飾細胞を作製し刺激細胞として用い、両者を混合培養する。もし、当該薬剤が光ハプテンであれば、患者リンパ球は薬剤光修飾細胞に刺激され増殖反応をする。一方、刺激物としてUVAで前照射した薬剤を用いて反応細胞の増殖がみられる場合、薬剤はプロハプテンということになる。

● 診断、鑑別診断

中高年者で露光部位に皮疹がみられた場合、まず光線過敏型薬疹を疑い、表1に掲げた薬剤を中心に内服薬を調べる。高齢者では多種類の薬剤を服用していることが多く、光線過敏症を起こした場合、被疑薬を挙げるのがしばしば困難である。各薬剤の発現頻度は重要な情報であるが、頻度の低いもの、あるいは新薬で過去に光線過敏症の報告をみないものであっても被疑薬として考慮すべきである。

光毒性反応は感作期間を必要としないため、薬剤内服後、初回日光曝露でも皮疹が生じ、サンバーン様紅斑が一般的である。一方、光アレルギー性反応では感作期間を必要とするが、通常の薬疹とは異なり光線過敏型薬疹では光に当たらなければ皮膚病変は起こらない。このため、光アレルギー性反応の真の感作期間を知るのは、病歴からは不可能である。内服開始から光線過敏症発現までの期間は、患者によってかなり異なり、数日の症例から数か月の例までである。たとえば、テトラサイクリン系薬剤は光毒性物質であり、その光線過敏症はサンバーン反応が誇張された皮疹を呈し、日光曝露から皮疹の出現時間も短い。ニューキノロン系薬剤のなかで、スバルフロキサシンは強い光毒性反応を起こし、感作期間を必要としない。一方、エノキサシン、フレロキサシン、ロメフロキサシンは光アレルギー性反応が主と考えられ、感作期間が必要と

● 薬疹の臨床型分類

なる。

鑑別診断として、晩発性ポルフィリン症、ペラグラ、光接触皮膚炎が挙げられる。確定診断は、内服照射試験あるいは光貼布試験で行う。

● 治療

原因物質を決定し除去することにより根本的な治療となる。しかし、薬剤を中止してからも2、3か月、光線過敏症が持続することがある。過敏症状が消失するまで遮光が必要となる。急性期では抗アレルギー薬または抗ヒスタミン薬を内服する。ステロイド外用薬を症状の程度に

合わせて塗布する。

● 経過、予後

通常、原因薬剤の内服を中止することで症状は改善する。しかし、ときに光線過敏が遷延することがある。白斑黒皮症ですでに色素沈着と色素脱失が完成してしまっている状態では有効な治療法はなく、年余の自然回復を待つ。紅斑性病変の段階がまだ残るときはステロイド外用薬を塗布する。

(戸倉新樹)

文献

- 1) Tokura Y, Ogai M, Yagi H, et al. Afloqualone photosensitivity: Immunogenicity of afloqualone-photomodified epidermal cells. *Photochem Photobiol* 1994; 60: 262-7.
- 2) Tokura Y. Quinolone photoallergy: Photosensitivity dermatitis induced by systemic administration of photohaptenic drugs. *J Dermatol Sci* 1998; 18: 1-10.
- 3) Tokura Y. Immune responses to photohaptens: Implications for the mechanisms of photosensitivity to exogenous agents. *J Dermatol Sci* 2000; 23 (Suppl): 6-9.
- 4) Tokura Y, Iwamoto Y, Mizutani K, et al. Sparfloxacin phototoxicity: Potential photoaugmentation by ultraviolet A and B sources. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 45-50.
- 5) Tokura Y, Nishijima T, Yagi H, et al. Photohaptenic properties of fluoroquinolones. *Photochem Photobiol* 1996; 64: 838-44.
- 6) Tokura Y, Seo N, Fujie M, Takigawa M. Quinolone-photoconjugated MHC class II-bearing peptides with lysine are antigenic for T cells mediating murine quinolone photoallergy. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1206-11.
- 7) Ohshima A, Seo N, Takigawa M, Tokura Y. Formation of antigenic quinolone photoadducts on Langerhans cells initiates photoallergy to systemically administered quinolone in mice. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 569-75.
- 8) Tokura Y, Seo N, Yagi H, et al. Cross-reactivity in murine fluoroquinolone photoallergy: Exclusive usage of TCR Vβ13 by immune T cells that recognize fluoroquinolone-photomodified cells. *J Immunol* 1998; 160: 3719-28.
- 9) Hariya T, Osawa J, Kitamura K, Ikezawa Z. Piroxicam has at least two epitopes for contact photoallergy. *J Dermatol Sci* 1993; 6: 219-24.
- 10) Miyagawa S, Sakamoto K. Adverse reactions to griseofulvin in patients with circulating anti-SSA/Ro and SSB/La autoantibodies. *Am J Med* 1989; 87: 100-2.
- 11) Yokote R, Tokura Y, Igarashi N, et al. Photosensitive drug-eruption induced by flutamide. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 427-9.
- 12) Correia O, Delgado L, Barros MA. Bullous photodermatitis after lomefloxacin. *Arch Dermatol* 1994; 130: 808-9.
- 13) Kurumaji Y, Shono M. Scartified photopatch testing in lomefloxacin photosensitivity. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 5-10.
- 14) Tokura Y, Seo N, Ohshima A, et al. Lymphocyte stimulation test with drug-photomodified cells in patients with quinolone photosensitivity. *J Dermatol Sci* 1999; 21: 34-41.

皮膚免疫 ハンドブック

改訂2版

東京大学教授

玉置邦彦

杏林大学教授

塩原哲夫

編者

中外医学社

光線過敏症は日光などの照射を受けた皮膚に生じる皮膚炎の総称であり、顔面、項部、上胸部 V 領域（襟開胸部）、手背、前腕伸側、足背などの露光部位に限局して皮疹がみられる。表 24-1 に示すように本症は種々多様な原因で起こり、一人の研究者が光線過敏症全体を扱うというのはほとんど困難なくらいである。臨床的には表 24-2 に示すように、年齢層別に個々の特徴を頼りに診断していくのが実践的である。免疫学的な機序が関与する疾患には、薬剤性光線過敏症、光接触皮膚炎、日光蕁麻疹があり、慢性光線過敏性皮膚炎もおそらく免疫が関与するであろう。こ

表 24-1 光線過敏症の原因別分類

1. 外因性物質によるもの：
光毒性または光アレルギー性機序
経皮：光接触皮膚炎
経口：薬剤性光線過敏症（光線過敏型薬疹）
2. 内因性物質によるもの：光毒性
ポルフィリン症，ペラグラ，Hartnup 病
3. DNA 修復機構の異常
色素性乾皮症，Cockayne 症候群
4. EB ウイルス感染リンパ球反応
種痘様水疱症
5. メラニン色素減少による閾値低下
白皮症，フェニルケトン尿症
6. 日光により増悪ないし誘発される疾患
エリテマトーデス
7. 原因不明のもの
日光蕁麻疹，多形日光疹，慢性光線性皮膚炎（CAD）

表 24-2 光線過敏症の分類

好発年齢	疾患	注意事項
乳児・小児期	色素性乾皮症 骨髄性プロトボル フィリン症 (EPP)	A~G 群とバリエーション。培養線維芽細胞を用いた不定期 DNA 合成の検査 蛍光赤血球，赤血球ポルフィリンの検査。皮疹多形
小児期	種痘様水疱症	顔面を中心とする小水疱，癩痕。
成人期	薬剤性光線過敏症 光接触皮膚炎 晩発性皮膚ポル フィリン症 (PCT) ペラグラ 慢性光線過敏性 皮膚炎 (CAD) 日光蕁麻疹 多形日光疹	頻度が高く，とくに高齢者に多い。キノロン製剤など。特に非ステロイド外用剤，サンスクリーンに注意 飲酒歴，尿中ポルフィリンの検査 3D (dermatitis, diarrhea, dementia)，飲酒歴 最小紅斑量 (MED) の低下。作用波長：UVA，UVB が多 い。除外診断的。 膨疹。作用波長：本邦では可視光線が多い。小児期にみ られることもあり MED の低下なし。多くは小丘疹性日光疹。

下線は免疫学的機序で発症しうる疾患

では本書の意図する観点から、免疫学的機序がかなり判明している薬剤性光線過敏症¹⁾、光接触皮膚炎^{2,3)}について総括的に概説したい。

a. 光線過敏症を起こす物質: 光毒性と光アレルギー性

表 24-3 に示すように、薬剤性光線過敏症や光接触皮膚炎の原因物質は非常に種類が多い。一般に光感受性物質による反応は光毒性と光アレルギー性に分けられている。

光毒性とは物質に紫外線 (UV) があたりそれによって活性酸素が発生し組織、細胞傷害をもた

表 24-3 光線過敏症 (薬剤性光線過敏症, 光接触皮膚炎) の原因物質

抗菌薬	quinolone 系 (sparfloxacin, enoxacin, fleroxacin, lomefloxacin, norfloxacin, tosufloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin) tetracycline 系 (demethyltetracycline, doxycycline, tetracycline, oxycycline)
筋弛緩薬	afloqualone
消炎鎮痛薬	piroxicam, ampiroxicam
抗真菌薬	griseofulvin
抗癌薬	5-FU, tegafur, fultamide
降圧利尿薬	hydrochlorothizide, trichlormethiazide, clofenamide, meticrane
β -遮断薬	tilisolol
抗ヒスタミン薬	mequitazine
トランキライザー	chlorpromazine
殺菌剤	tetrachlorosalicylanilide (TCSA), dibromosalicylanilide (DBS: dibromosalan), tribromosalicylanilide (TBS), bithionol (thiobisdichlorophenol), trichlorocarbanilide (TCC: triclocarban), trifluoromethyldichlorocarbanilide (TFC), hexachlorophene, chloro-2-phenylphenol (Dowicide 32), fenticlor (thiobischlorophenol), multifingin (bromochlorosalicylanilide: BCSA), jadit (buclosamide, butylchlorosalicylamide), triclosan, chlorhexidine, dichlorophene, sulfanilamide
香料	musk ambrette, 6-methylcoumarin, sandalwood oil
サンスクリーン	para-amino-benzoic acid (PABA), octyl-dimethyl PABA (padimate O), amyl-dimethyl PABA (padimate A), glycerol PABA, benzophenone (とくに benzophenone-3 [oxybenzone]), butyl-methoxydibenzoylmethanes (Parsol 1789), digalloyl trioleate, cinnamates (cinoxate)
治療用外用剤	suprofen
毛染め	paraphenylenediamine (PPD)
治療用外用剤	psoralens, coal tar
生薬	クロレラ

らすものであり、細胞の構成成分的には DNA への損傷あるいは結合、脂質過酸化反応、蛋白への結合あるいは変性を起こす。したがって炎症は起こるのであろうが、特異的免疫反応が起こったわけではなく、感作も必要としない。例えばポルフィリン症は内因性ポルフィリン体の光毒性反応の結果生じた皮膚炎である。一方、光アレルギー性反応は特異的な免疫反応機序によって起こったものであり、感作を必要とし、多くの場合 T 細胞が媒介するものである。

皮膚の反応としては、光毒性ではサンバーン様であり、光アレルギー性では紅斑のみならず水疱、扁平苔癬など種々の皮疹形態をとる。反応を起こす光の波長（作用波長）は、光毒性ではその物質の吸収に一致し、光アレルギー性では吸収波長の長波長側にずれる。作用波長は多くの場合 UV それも長波長紫外線（UVA）であり、スルファニルアミド、ラニチジンなど例外的に UVB であるものも存在する。

それぞれの物質が光毒性、光アレルギー性物質に排他的に分けられるものではない。たとえば薬剤性光線過敏症の代表であるキノロン系抗菌薬は、光毒性⁴⁾も光アレルギー性⁵⁾も併せもつ。症例によってはサンバーン様皮疹に始まり、徐々に扁平苔癬様に変化することもあり、光毒性反応の結果、光アレルギーが形成されたことを示唆させる。また過去、アレルギー性光接触皮膚炎の重要な原因物質であったテトラクロロサリチルアニリド（TCSA）は光毒性も強い⁷⁾。しかしそれぞれの物質において両性質に偏重はあり、たとえば光化学療法である PUVA 療法に使われるソラレンは光毒性は強いが、その主な分子ターゲットが蛋白ではなく DNA であるために⁸⁾、光アレルギー性反応は起こしにくい。これは治療薬としての優秀性を示している。

b. 光毒性試験、光アレルギー性試験

光毒性あるいは光アレルギー性を検討する試験は表 24-4 のように種々ある。光毒性試験は従来からさまざまな方法が試みられてきた。これらは細胞光毒性を利用したものと、分子への毒性障害を利用したものとに大別される。前者の細胞毒性試験には、赤血球、線維芽細胞、リンパ球などがターゲット細胞として使われてきた。後者の分子への障害は、脂質過酸化反応、DNA への損傷あるいは光共有結合、さらには蛋白との光共有結合（これは光アレルギー性にもかかわる）などが利用されてきた。光アレルギー性試験に比較すると光毒性試験は簡単であるために、多くの光感受性物質はまずこの光毒性試験の検討に供された。そのために光感受性物質の多くは光毒性物質であるという誤った通念さえできあがってしまった経緯がある。しかし比較的容易な光毒性試験とはいえ、各施設が同じ実験系を用いて同じ結果を出すのは困難な点も多い。そのため共通の実験系作り・基準作りが試みられている。

光アレルギー性試験は、光毒性試験に比べて実験系の確立がむずかしく、現在世界的にみてもいくつかの施設が行っているにすぎない。アレルギーはどうしても *in vivo* の実験系が必要となり、具体的にはマウスあるいはモルモットが使われている。こうした動物に光感受性物質を塗布するかあるいは経口投与し、皮膚に UVA を照射して感作する。マウスの場合、約 1 週間後に同

表 24-4 光毒性試験と光アレルギー性試験

光毒性試験

1) *In vitro* 試験

1. 細胞毒性: 細胞の光致死あるいは DNA 合成抑制
 - 1) 赤血球 (光溶血): 古典的手法
 - 2) 線維芽細胞: BALB/c 3T3 線維芽細胞の neutral red の取り込み
 - 3) リンパ球: トリチウム-チミジンの取り込み
 - 4) *Candida albicans*
 - 5) マクロファージ
2. プラスミド DNA の切断活性
3. 蛋白との光結合
4. ヒスチジンの光分解
5. ミトコンドリア酵素のアッセイ

2) *In vivo* 試験

動物に物質を全身投与あるいは皮膚に塗布したのち皮膚に UV を照射。
モルモット, マウス, またはラビットを用いる。

光アレルギー性試験

In vivo 試験

動物に物質を全身投与あるいは皮膚に塗布したのち皮膚に UV を照射。
これを感作と惹起の 2 つの段階で行う。
モルモットまたはマウスを用いる。

様に物質を投与し, 耳翼皮膚に UVA を照射して惹起する。この惹起に際し, 皮膚反応が起こったか否かをみることにより光アレルギー能の程度を評価することになる。光アレルギーは T 細胞が介する細胞性免疫学的機序によって起こる。光毒性試験が試験管内の *in vitro* の実験系でできるのに対し, 光アレルギー能の検討は当然ながら, 実施者の熟練を要することになる。

光アレルギー性物質は多かれ少なかれ光毒性を有している。したがって希望的には, 光毒性を検討すれば光アレルギー性物質を含めた光感受性物質のスクリーニングになるともいえる。しかしそれが同時にすべての光アレルギー能のスクリーニングになっていると考えるのは早計である。事実, 光毒性能試験が陰性の物質であっても臨床的に光アレルギーを起こす物質は珍しくない。また臨床的には光アレルギー機序で起こる外因性光線過敏症の方が光毒性で起こるものよりも頻度が高い事実も銘記されるべきである。*in vitro* での光アレルギー能の類推方法として, 蛋白との光共有結合がある。光アレルギー性物質はほとんどの場合, 次項で解説するように光ハプテン photohapten としての性格をもっているため, 蛋白と溶液中で UVA 照射すると光共有結合する。この光結合能を検討することにより, かなりの確率で光アレルギー能を予知できると考える。

c. 光アレルギー性物質が抗原となるメカニズム: 光ハプテン

薬剤性光線過敏症にしても光接触皮膚炎にしても, 皮膚に光が当たらなければ起きない。すな