

図 4.  
薬剤性光線過敏症の  
発症機序

#### 4. 光アレルギー性機序

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。この紫外線の作用による抗原性の獲得については古くより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。ひとつはプロハプテン(pro-hapten)であり、もうひとつは光ハプテン(photohapten)という考えである(図3)。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、通常のハプテンのごとくなり、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。したがって予め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。

スルファニルアミド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である<sup>2)3)</sup>。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<sup>1)5)</sup>。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上で最も重要で

ある。ニューキノロンはリジンに光結合する選択性が高く、恐らくアミノ基に結合することが示唆される。従って、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<sup>6)</sup>。

マウスモデルを用いた検討によれば、全身投与された薬剤は表皮に到達し、UVAを照射すると薬剤光産物が表皮細胞上に形成される<sup>7)</sup>。すなわち薬剤は真皮側から表皮に拡散し、ケラチノサイトとランゲルハンス細胞に達し、UVA照射によりこれらの細胞は光抗原を担うことになる。このうちランゲルハンス細胞がT細胞の感作・惹起を導くことが明らかにされており、薬剤性光線過敏症においても光接触皮膚炎と同様にランゲルハンス細胞は抗原提示細胞の役割を担っている<sup>7)8)</sup>(図4)。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。

#### 5. 薬剤性光線過敏症と光接触皮膚炎の比較

光線過敏型薬疹とアレルギー性光接触皮膚炎は共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。光接触皮膚炎では経皮的であり、薬剤性光線過敏症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

ランゲルハンス細胞が関与するのは共通であろう。しかし、光接触皮膚炎の組織学的反応は湿疹型であるが、薬剤性光線過敏症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、光接触皮膚炎の場合は角層側からであり、薬剤性光線過敏症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。

### 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)と一般的に呼ばれている。光毒性と光アレルギー性を合わせ持つ薬剤である。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が<sup>2)6)7)</sup>、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、光アレルギー反応である。しかしスパ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<sup>9)</sup>。フレロキサシンは光ハプテンとプロハプテンの両方の性格を持っている<sup>11)</sup>。

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叉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<sup>9)</sup>。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べきである。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時、はたして感作もその薬剤が誘導したかは分からない。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. ピロキシカム, アンピロキシカム

本剤による光線過敏症患者では、チメロサル、

チオサリチル酸の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<sup>9)</sup>。ピロキシカム自体は光ハプテンとしての性格を持っており、予めUVA照射したピ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。このことはピ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。

#### 3. グリセオフルビン

その使用頻度は恐らく減少している。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<sup>10)</sup>、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性がある。

#### 4. 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り、本邦では恐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ある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。

#### 5. 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<sup>12)</sup>。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。

### 病理所見

病理組織学的に光線過敏反応を起こした皮膚病変は、(1)真皮上層の浮腫、(2)真皮上層のリンパ球

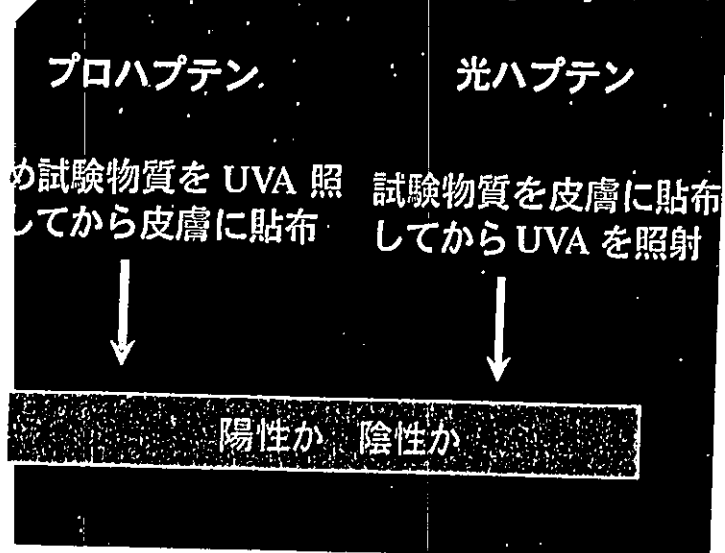


図 5. プロハプテンは紫外線前照射薬剤の貼布試験が陽性. 光ハプテンは光貼布試験が陽性

浸潤を中心とする非特異的な炎症, (3) T 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薬剤性光線過敏症の存在を示唆する. 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, 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

### 1. 内服照射試験

薬剤を内服した後に紫外線の照射を行う. 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無い. 従って, 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, 朝内服して午後照射する. 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  $0.5 \sim 2 \text{ J/cm}^2$  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.

### 2. 光貼布試験

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 時間貼ったあと剥がし, 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, UVA 照射を行う. 照射 24 時間, 48 時間後に判定する. 剥がした時の判定が陰性で, 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.

薬剤溶液を予め UVA 照射しておき, それを貼布する方法もあるが, これはプロハプテン能をみる方法である. 一方通常の光貼布試験は, 薬剤を貼布したとき表皮細胞の膜表面蛋白に薬剤が非共有結合し, 紫外線を当てるとそれが共有結合に変わる光ハプテン能をみていることになる. つまり先達は, 知らず知らずのうちに経験的に光ハプテンの検査すなわち光貼付試験を診断に利用していたことになる (図 5). 本方法は内服の必要がなく実施上便利であるが, 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疑薬から除外することはできない.

## 治療と経過

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あわせて塗布する.

通常, 原因薬剤の内服を中止することで症状は改善する. しかし時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時はステロイド外用剤を塗布する.

## 有用事項のまとめ

最後に, 薬剤性光線過敏症における役に立つ知識をまとめる.

1) 臨床的には光アレルギーの方が光毒性機序より多い。

2) 光アレルギー性物質は多かれ少なかれ光毒性を持つ。しかし光毒性物質は光アレルギー能を持たないこともある。

3) 光毒性物質において、吸収波長と作用波長は一致する。一方、光アレルギー性物質においては、作用波長は吸収波長より長波長側にずれる。

4) 蛋白との光結合は、光毒性の検査とされるが、光アレルギー性の検査でもある。

5) 光アレルギー性物質は、光ハプテンの方がプロハプテンより多い。従って予めUV照射した物質を貼布しても陽性反応は得られにくい。

#### 文献

- 1) Tokura Y, Ogai M, Yagi H et al : Afloqualone photosensitivity : immunogenicity of afloqualone-photomodified epidermal cells. *Photochem Photobiol*, 60 : 262-267, 1994.
- 2) Tokura Y : Quinolone photoallergy : photosensitivity dermatitis induced by systemic administration of photohaptenic drugs. *J Dermatol Sci*, 18 : 1-10, 1998.
- 3) Tokura Y : Immune responses to photohaptens : implications for the mechanisms of photosensitivity to exogenous agents. *J Dermatol Sci*, 23 : suppl. 6-9, 2000.
- 4) Tokura Y, Iwamoto Y, Mizutani K et al : Sparfloxacin phototoxicity : potential photoaugmentation by ultraviolet A and B sources. *Arch Dermatol Res*, 288 : 45-50, 1996.
- 5) Tokura Y, Nishijima T, Yagi H et al : Photohaptenic properties of fluoroquinolones. *Photochem Photobiol*, 64 : 838-44, 1996.
- 6) Tokura Y, Seo N, Fujie M et al : Quinolone-photoconjugated MHC class II-bearing peptides with lysine are antigenic for T cells mediating murine quinolone photoallergy. *J Invest Dermatol*, 117 : 1206-1211, 2001.
- 7) Ohshima A, Seo N, Takigawa M et al : Formation of antigenic quinolone photoadducts on Langerhans cells initiates photoallergy to systemically administered quinolone in mice. *J Invest Dermatol*, 114 : 569-575, 2000.
- 8) Tokura Y, Seo N, Yagi H et al : Cross-reactivity in murine fluoroquinolone photoallergy : exclusive usage of TCR V $\beta$ 13 by immune T cells that recognize fluoroquinolone-photomodified cells. *J Immunol*, 160 : 3719-3728, 1998.
- 9) Hariya T, Osawa J, Kitamura K et al : Piroxicam has at least two epitopes for contact photoallergy. *J Dermatol Sci*, 6 : 219-224, 1993.
- 10) Miyagawa S, Sakamoto K : Adverse reactions to griseofulvin in patients with circulating anti-SSA/Ro and SSB/La autoantibodies. *Am J Med*, 87 : 100-102, 1989.
- 11) Tokura Y, Seo N, Ohshima A et al : Lymphocyte stimulation test with drug-photomodified cells in patients with quinolone photosensitivity. *J Dermatol Sci*, 21 : 34-41, 1999.
- 12) Yokote R, Tokura Y, Igarashi N et al : Photosensitive drug eruption induced by flutamide. *Eur J Dermatol*, 8 : 427-429, 1998.



テーマ

# Meet the expert special talk

光アレルギーの臨床をどうするか

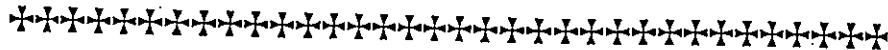
TOKURA  
Yoshiki  
戸倉新樹先生

産業医科大学皮膚科学教授

Profile ●

「とくらよしき」と読む。1954年静岡県袋井市生まれで、磐田南高等学校理科卒業。浜松医科大学を卒業後、同大学以外では、静岡市立静岡病院、浜松赤十字病院皮膚科で診療に従事。1989～1991年、米国エール大学に留学。浜松医大の講師、助教授を経て、2002年より産業医科大学皮膚科学教授。趣味は洋楽鑑賞とフルート演奏。好きなものはワイン、陶磁器、絵、蝶など。皮膚科での興味は、免疫・アレルギー、リンパ腫、光生物学、職業性皮膚疾患。

# CENTRAL PERSON



戸倉 本日は「光アレルギーの臨床をどうするか」をテーマに、近藤先生のお考えを中心にお話を伺いたいと考えています。

近藤先生はもともと色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum; XP)の研究をされていらっしゃいましたので、光線過敏症全般を広く見渡せそうですし、またカナダでご活躍されていたときに、皮膚の免疫アレルギーを実験的に深く研究されていたので、光アレルギーの臨床について、非常に興味深いお話を伺えると思います。

最初に、XPの出会いから光アレルギーの研究に至った経緯についてお聞かせいただけますか。

## 光アレルギー研究に携わるまでの経緯

近藤 1981年に東京医科歯科大学を卒業後、皮膚科学教室に入局し、2年間研修を積みました。1983年から佐藤吉昭先生(元・東京女子医科大学教授)がやっておられた\*XP外来に参加し、\*XP-A群、\*バリエント、\*不定期DNA合成(unscheduled DNA synthesis; UDS)中間値群など多数の患者さんの診療に携わる機会に恵まれました。中高年になって皮膚癌の発症で発見されるような患者さんも多数受診しておりました。当時はUDS測定と相補性テスト、光線テストなどで診断をしておりましたが、XPを専門としている施設が少なかったために、全国から患者さんを紹介していただきました。そのおかげで朝から晩までUDSや相補性テストをやっている時

## KONDO Seiji 近藤靖児先生

近藤皮膚科クリニック院長

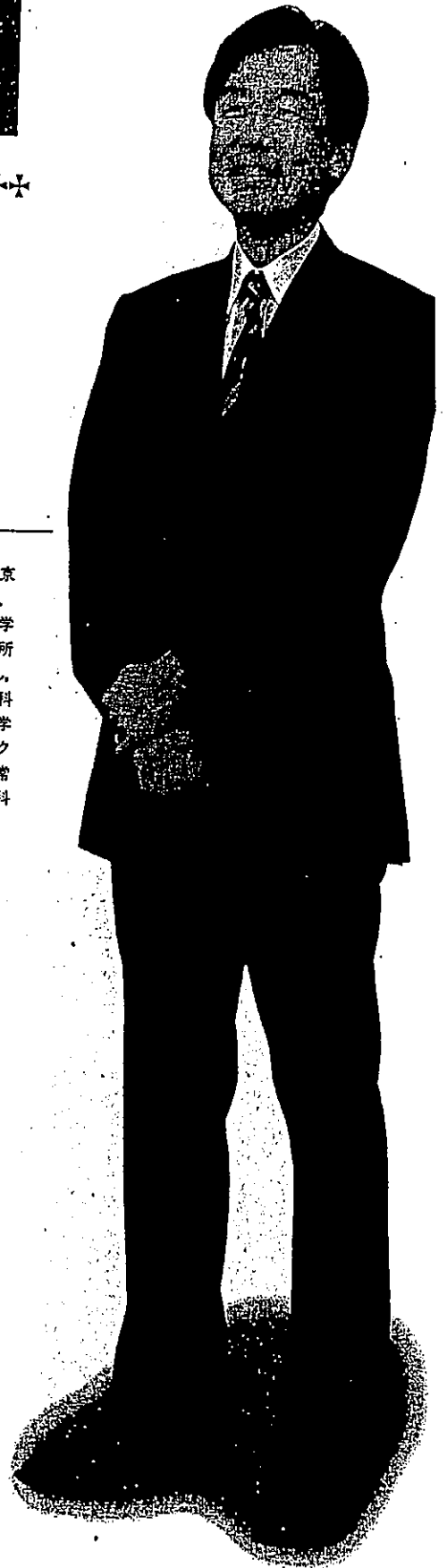
### Profile ●

1955年東京都出身。私立栄光学園高校卒業。81年東京医科歯科大学医学部卒業。同年、皮膚科学教室入局。82年土浦協同病院皮膚科勤務。84年東京医科歯科大学医学部皮膚科助手。86-88年、東京大学医科学研究所癌細胞学研究室(黒木登志夫教授:当時)に国内留学し、細胞培養の基礎を学ぶ。92年からトロント大学皮膚科学教室留学。95年同講師。96年帰国後、札幌医科大学皮膚科講師。98年同助教授を経て、02年近藤皮膚科クリニックを開院し現在に至る。札幌医科大学皮膚科非常勤講師。専門は紫外線と皮膚の免疫。88年日本皮膚科学会皆見賞受賞。

代でした。

1986年に、当時東京大学医科学研究所におられた黒木登志夫先生(現・岐阜大学学長)の癌細胞学研究部に2年ほど国内留学させていただき、表皮細胞の培養を勉強しました。皮膚発癌の標的が表皮細胞ですので、紫外線照射後のDNAの損傷修復能をUDSを指標として表皮細胞で検討する方法をみつけるというのが目的でした。XP患者さんから採取できる少量の皮膚片から表皮細胞を培養して、紫外線照射後のUDS低下を証明した論文(Mutat Res 183:95-101, 1987)で1988年日皮会皆見賞を受賞しました。

その後1992年からトロント大学のSauder先生(現・ジョンズホプキンス大学主任教授)のところに留学しました。Sauder先生は「IL-1を表皮細胞が分泌する」ことを発見して有名



になった先生です。そこでサイトカインの研究を始めました。最初は接着分子の抗体を用いて、マウスの接触過敏に対する抑制効果を調べていたのですが、その後は紫外線照射後に誘導される表皮細胞由来のサイトカインについても調べてみました。表皮細胞は紫外線照射後にIL-8を産生するということを確認後、種々のサイトカイン動態に紫外線が及ぼす影響、すなわち紫外線が皮膚の免疫環境に及ぼす役割について解析することを中心に研究してきました。

臨床では、東京医科歯科大学在任中に日光蕁麻疹、多形日光疹や慢性光線性皮膚炎(chronic actinic dermatitis; CAD)の患者さんを多数みる機会がありました。札幌医科大学では当初光線過敏症の患者さんをみる機会はあまり多くなかったのですが、教室の若い先生方と一緒に光線テストを積極的にやっているうちに、徐々に光線過敏症の患者さんが増えてきたように思います。とくにCADの患者さんが多い

表1 光線過敏症の分類

内因性	日光蕁麻疹	多形日光疹
外因性	慢性光線性皮膚炎	光接触皮膚炎
その他	薬剤性光線過敏症	薬剤性光線過敏症

印象でした。

戸倉 それは原因はよくわからないのですか。

近藤 原因はよくわかっていないのですが、旭川医大や北大からも多くの症例報告がされていました。北海道はリンパ腫の症例も多いので、関連性があるのではないかと思います。

戸倉 成人T細胞性白血病(adult T cell leukemia; ATL)も含めてリンパ腫関連のものがCADでは多いと思います。

光アレルギーの病型分類(表1)

戸倉 近藤先生は光線過敏症をいろいろな形で研究してこられたのですが、一口に光線過敏症と言いましても、XPという光アレルギーに関係のないものもあるわけです。光アレルギーと呼ばれるカテゴリーに属する疾患についてお話ししますと、俗に光かぶれと言われる光接触皮膚炎、それから薬剤性光線過敏症、日光蕁麻疹、CADの4つが考えられています。

近藤 光線過敏症を分類するときには、先天性と後天性、内因性と外因性とに分類できると思います。この分類によれば、後天性で外因性のものが光接触皮膚炎と薬剤性光線過敏症、後天性で内因性のものが日光蕁麻疹です。しかし、日光蕁麻疹もまれに薬剤性、すな

わち外因性のものが報告されています。CADも内因性のものと考えられていますが、外因性のものもあり、オーバーラップする部分の存在から、クリアカットには分類できないですね。

戸倉 契機が外因性のものである場合もありますね。

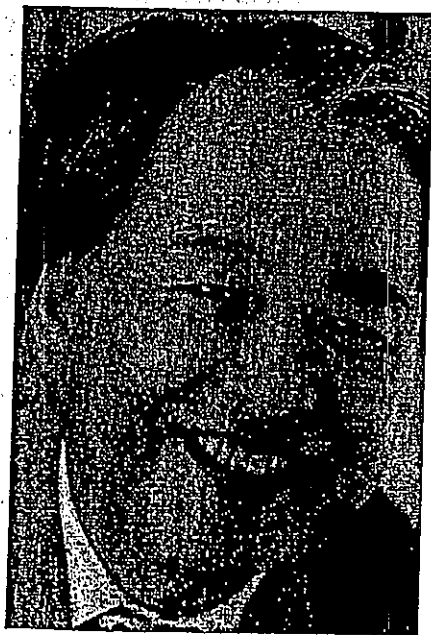
近藤 多形日光疹はおそらく後天性の内因性に入ると思います。

戸倉 多形日光疹と呼ばれているのは、日本の場合ですと、いわゆる小丘疹性日光疹が圧倒的に多く、アメリカのある種族に出てくる\*actinic prurigoのようなものとは病態が違うのかもしれない。

光接触皮膚炎と薬剤性光線過敏症への対処

戸倉 光接触皮膚炎、俗にいう光かぶれから話を進めていきたいと思いますが、先生は外来診療をされていて、光かぶれという病態はよくみられますか。原因は何が多いのでしょうか。

近藤 一番多いのはやはり非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)、とくにケトプロフェン含有の湿布剤ですね。それから光接触皮膚炎だとサンスクリーン剤ですね。ただ、サンスクリーン剤は最近、光線過敏の原因である紫外線吸収剤が除かれているものが主流になってきましたので、減少してきているようです。



\*1 XP 外来

おもにXP-A群患者の診察外来。当時、佐藤吉昭先生が全国からのXP紹介患者の診断、治療、患児を抱える家族、社会的活動環境への支援を含めた包括的医療を行っていた。

\*2 XP-A 群

わが国で最も多い相補性群。生後初めての日光浴後の強いサンバーン症状で発症する。神経症状を随伴し、高率に皮膚悪性腫瘍が発生する。

\*3 バリエント

典型的なXP皮膚症状を呈しながら不定期DNA合成が正常であるXP。

あとは植物に関与したのですが、植物に関しては私自身は検査していませんので、光線と無関係なかぶれなのか、光過敏によるものなのかまでは判断がつかねる例があります。

戸倉 植物は結構難しいですね。私も渥美半島の病院に週1回行っていたことがあったのですが、そこはキクかぶれが非常に多かったのです。キクかぶれは、普通のキクのかぶれ、光かぶれ、それから農薬かぶれの3つがありますが、なかなか区別できない。植物による光線過敏症は植物光線皮膚炎(phytophotodermatitis)と言いますが、診断が難しいところがあります。

しかし圧倒的に原因として多いのは、やはりケトプロフェンやスプロフェンというNSAIDsが入った外用剤を塗って起こるということですね。

近藤 湿布を外してからもかなり長い間、光接触皮膚炎のような症状を遷延して起こすことがあるので、注意したほうが良いと思います。

戸倉 貼って半年ほど経ってから、光が当たったところに四角く出ることがあります。

近藤 一種の“フレアアップ現象”なのでしょう。薬剤が微量ながら皮膚に長く残っていると考えられているのですか。

戸倉 今実験しているところなのですが、残っているとはやはり考えにくいです。1つ言えるのは、NSAIDsの光接触皮膚炎の場合だと、NSAIDsは抗原になっているだけではなく、プロスタグランジンE<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)の産生を抑えるという、そのものの薬理作用があるわけです。そして、表皮の抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞が所属リンパ節に移行するときにPGE<sub>2</sub>が必要ですが、それを抑制してしまうので徐々にしか行けなくなってしまう、

そのため抗原を担ってそこに居すわるのではないかと考えております。

例えば、以前ヨーロッパで光接触皮膚炎の原因として多かった\*7 tetrachlorosalicylanilide(TCSA)が代表的であるハロゲン化サリチルアニジドと比べてみます。TCSAの光接触皮膚炎の場合には、塗って光を当てると、表皮のランゲルハンス細胞がリンパ節に移行するためにその数が一気に減るのに、ケトプロフェンの場合は減らない。どちらもランゲルハンス細胞が活性化されてmature(成熟細胞)にはなっていないはずですが…。薬理作用を抜きには考えられないと思っています。

近藤 それは面白いですね。

戸倉 ケトプロフェンもスプロフェンも、それから先ほどのサンスクリーン剤に使われていたベンゾフェノン(オキシベンゾン)も光交差反応があるため、結局は非常に似通ったものが光かぶれの原因になっていると言えると思います。

次に薬剤性光線過敏症ですが、これは実際にはかなりの頻度があると思うのですが。

近藤 一時期前までは圧倒的にニューキノロン系抗菌剤の薬疹が多かったようですが、啓蒙が進んだおかげで内科の先生たちも使うのを少し控えるようになり、最近あまりみないですね。

戸倉 一時多かったのがスパロフロキサシンですね。あれは光毒性もありましたし、非常に多かったです。

近藤 戸倉先生はニューキノロン系抗菌剤について、光アレルギー反応の発症機序の解明を動物実験や*in vitro*の研究から精力的に行ってこられたので、それで啓蒙が進んだのではないかと私は思っているのです。

私が経験した症例で非常に興味深かったのは、塩酸ラニチジンという胃薬

が原因の光線過敏症です。ラニチジンが原因の光線過敏型薬疹は過去に1例の報告があるのみで、詳細が明らかな報告は世界で2例目となるまれなものでした。当初はまさかラニチジンが原因とは思わなかったですね。

戸倉 H<sub>2</sub>受容体拮抗薬で起こるといのは、少し考えにくいですね。

近藤 考え難いです。その患者さんの光線過敏の作用波長はUVBで、通常薬剤性光線過敏症の作用波長として圧倒的に多いUVAには過敏性は認められませんでした。

戸倉 そうですか。作用波長がUVBというのはかなり珍しいですね。スルファニルアミドがUVBですね。

近藤 UVBはそれぐらいではないですか。光アレルギー性の薬剤性光線過敏症では、薬剤の吸収波長よりも作用波長が長波長側にずれると言われていますね。

戸倉 ですから普通UVBに吸収波長があっても、作用波長はUVAということが多いですけども。第1例目も



\*4 UDS 中間値群

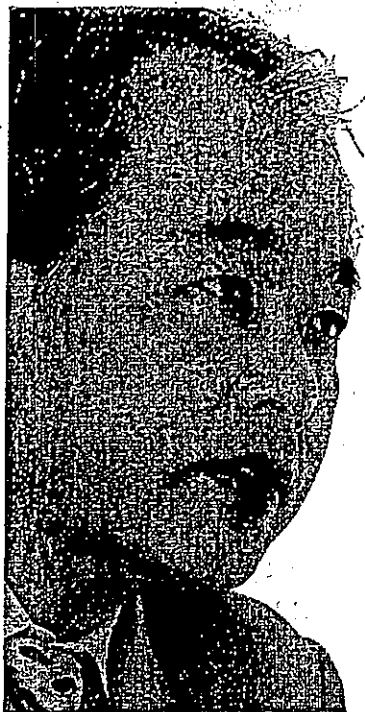
不定期DNA合成(UDS)が10~60%の群。A群に比べて異常日焼け反応の程度が軽いため放置され見逃されることが多い。30~40歳代にな

って露出部の基底細胞癌、日光角化症などの出現から発見されることがある。

\*5 actinic prurigo

光線性痒疹。アメリカインディアンにみられる光線過敏症はこのタイプとされる。





TOKURA  
Yoshiki

成人の光線過敏症の一番の原因は薬剤です。患者さんが数種類の薬剤を内服している場合、根気よく原因薬を追及します。(戸倉)

UVB だったのですか。

近藤 UVA だったようですが、内服テストを含めて精査されていないようです。ただ、ラニチジンの吸収波長は200~370 nm で、228 nm と 314 nm にピークがありますから、UVB に作用波長があっても理解可能だと思います。戸倉 やはり薬剤性の光線過敏症は思いもよらないことがありますね。

最近診断に困ってしまうのは、成人の光線過敏症の方が来られるとまず薬剤を疑うと思うのです。しかし、高齢の方だと十数種類の薬を飲んでいるのでなかなか大変です。

近藤 やはり他科の先生の協力なくしてはできないですね。「薬疹を疑ったらとにかく全部薬剤をやめさせる」と言われるぐらいですから、主治医に「一度投与中の薬剤を中止してもいい

ですか?」と聞くと、中断してもいいと言われる薬剤も多いのですが、中止不可能の薬剤もあり、福田英三先生(福田皮膚科クリニック院長)の薬疹情報を含め、過去の報告例より頻度の高い薬剤から中止してもらうことになる場合が多いですね。

戸倉 薬剤性光線過敏症の場合は、それが原因であると確かめるには、「実践的にはやめてもらい、よくなったら

それが原因であった」というのがまず簡単な見分け方ですけれども、それから一步進んでやろうと思うと、なかなか大変になります。

近藤 光線テストは大変時間がかかりますので、大学病院の先生方に積極的にやっていただきたいです。患者さんの協力を得て入院して施行するということになる、やはり大学病院以外では無理だと思います。

#### 日光蕁麻疹への対処

戸倉 日光蕁麻疹もありますね。日光蕁麻疹は今まで私は3例経験しました。近藤 私も3例です。ハーバーの分類(表2)で何型でしたか。

戸倉 全員作用波長は可視光線でした。近藤 可視光線ですか。そうしますとⅢ、Ⅳ、Ⅴ型のどれかですね。被働転嫁試験をやらないとわからないですが、そこまで検査するのは本当に大変です。経験した3例のうち積極的に検査のできた1例は可視光線が作用波長で、被働転嫁試験が陽性だったので、おそらくⅣ型だったと思います。

日光蕁麻疹は臨床症状がきわめて特徴的ですから診断は容易ですが、確定診断のための検査が大変です。日によって出方が違ったり、同じ検査をくり返しているうちに同じ部位では持続し

表2 ハーバーの分類

型	作用波長	被働転嫁	自働転嫁	発症機序
I	285~320 nm	+	+	アレルギー性
II	320~400			不明
III	400~500	-	-	不明
IV	400~500			不明
V	280~600	-	-	不明
VI	400			protoporphyrin

#### \*6 フレアアップ現象

固定薬疹でよく知られているように、パッチテスト、薬剤再投与などにより一旦消退していた皮疹が同じ部位に再燃してくる現象。

#### \*7 tetrachlorosalicylanilide (TCSA)

ハロゲン化サリチルアニリド系物質の代表的なものであり、なかでも最も光感作が強い。欧米では殺菌剤として数多くの石鹸、皮膚外用剤、シャン

プー、化粧品などに使用されていたが、わが国で使用されたことはない。

て誘発されなくなったりします。増強波長や抑制波長について堀尾 武先生(関西医科大学皮膚科学教授)や市橋正光先生(神戸大学医学部名誉教授/サンクリニック院長)が精力的に検査して症例報告されておりますが、非常に大変なのではないかと思ひます。

私は、臨床的なことを考えると、抑制波長や増強波長はすべての症例で実はあってもいいのではないかと思ひています。みつからないのは検査が非常に複雑で、すべてを網羅することができないからだと思ひます。今後モノクロメーターが容易に使えるようになれば、検査は非常に大変ですが、もう少しクロモフォア(chromophore; 光吸収物質)解明に繋がるデータが出てくるのではないかと思ひています。

戸倉 確かに光アレルギーではあるでしょうけれども、日光蕁麻疹はメカニズムがよくわかっていないところがあります。蕁麻疹のフェノタイプをとることからアレルギーと言ってもいいのかもしれませんが、まだ明確ではありません。

日光蕁麻疹の治療は難しいと思ひますが、いかがでしょうか。

近藤 難しいですね。一般的には、やはり抗アレルギー薬からの治療になりますが、一般の蕁麻疹症例に使用した場合よりは効きがよくない印象です。次の手だてとしては減感作療法になります。やはり蕁麻疹を惹起するヒスタミンが枯渇してくるのではないかと思ひます。ですから、少量の作用波長の光線にあたっていただき、ヒスタミンを枯渇させていくというのがいいのではないかと思ひています。

血漿交換も効くような気がするのですが、まだ実際に行われている報告があるのかどうかわかりません。

戸倉 ほかの治療法として\*PUVA

薬剤性光線過敏症では薬  
剤服用歴の詳細な問診が  
必要です。患者さんには  
保険証と一緒に薬手帳  
を携帯するように啓蒙し  
ています。(近藤)

療法を行っている論文をみました。

近藤. UVA1 や narrowband UVB は作用波長からすると関係ないですが、効果の有無についての検討が必要と思ひます。

戸倉 narrowband UVB も、マスト細胞への作用を期待すれば、ある程度はいいかもしれないのです。

それから、私は H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬が効いた患者さんを経験しました。H<sub>1</sub> が効かなかった患者さんで、H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬を飲んでいただいで誘発すると、誘発までの可視光線照射量が一気に増えました。これには非常に興味をもって論文を書いた経験があります。それが私が経験した第1例目の日光蕁麻疹で、2例目、3例目にも H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬を行ってみたのですが、残念ながら効かなかったです。

近藤 おそらく被働転嫁試験の結果などでも分類されるぐらいですから、ク



KONDO  
Seiji

ロモフォアがいろいろあるのでしょうね。ですから、単一原因の疾患ではない可能性が高いですね。

#### 慢性光線性皮膚炎(CAD)

戸倉 慢性光線性皮膚炎は CAD と言われる疾患ですけれども、臨床では CAD の対処はかなり難しいですね。いつまで経っても治らないし、外に出るとボコボコに腫れ、獅子顔状のようになってたりします。先生は何か CAD で経験された特殊な患者さんはおられますか。

近藤 CAD は一般的にはステロイド外用剤と抗アレルギー薬の内服で治療しますが、高齢の患者さんも多いので、大量のステロイドを長期に飲ませるわ

\*8 PUVA 療法

紫外線照射療法の一つ。ソラレン光化学療法。PUVA 療法は広範囲・重症の成人例での寛解導入として応用される。

\*9 persistent light reactivity

持続性光線過敏症。光アレルギー性接触皮膚炎患者で、アレルギーを回避したあとも光線過敏状態が長期間持続する症例。

\*10 actinic reticuloid

光線性類網癬。日光の露光部分に痒疹性紅斑が慢性化したもの。おもに老年男性に多い。皮膚の肥厚と隆起が生じ、リンパ腫様状態になる。また、異形の CD8 陽性 T 細胞の浸潤も認められる。CAD の極型。

けにもいかず、免疫抑制剤のシクロスポリンを投与することもあります。そのほか外用での免疫抑制剤(プロトピック®)が効果を示すこともあります。

非常に驚いたのは、光線過敏症状が突然消失して、CADが治癒した症例を経験したことです。これはいまだにメカニズムがわからないのですが、もともとCADも中高年になって突然に発症してきますから、逆に光線過敏状態が急に治っても不思議ではないのかもしれませんが、免疫学的には、CD8が活性化されているということですので、それが突然機能転換するか、CD8を抑制する機構が活性化することなどもありうるのではないかと思います。戸倉 CADに関しては不思議なことがかなりありますけれども、1つは、最近われわれのところでCADの患者さんをみていたらATLであることに気がつきました。熊本大学でもCADを合併したATLの症例があり、以前学会で報告されていました。それから海外ではHIV陽性の患者さんでCADが高率に報告されています。

CADを末梢血でみると、CD8陽性T細胞がクラスII分子を発現している活性化されているのですが、それを調節しているregulatory T細胞のような細胞が悪性腫瘍化してしまう、あるいは欠失してしまうと、CD8陽性細胞が活発になりCADを起こすのではないかと、個人的には考えているのです(図1)。

それからCADが起こる前に、もともと薬剤性光線過敏症か、あるいは光接触皮膚炎があり、それが長く続いて、原因を取り除いても継続してCADになってしまったという患者さんがおられますね。その場合もどう考えるのかは非常に難しいのですが、引き金は外因性抗原であって、抗原がなくなったけれども自己抗原に対して反応するようになってしまった。その自己抗原というのは、光を当てると何らかの細胞、

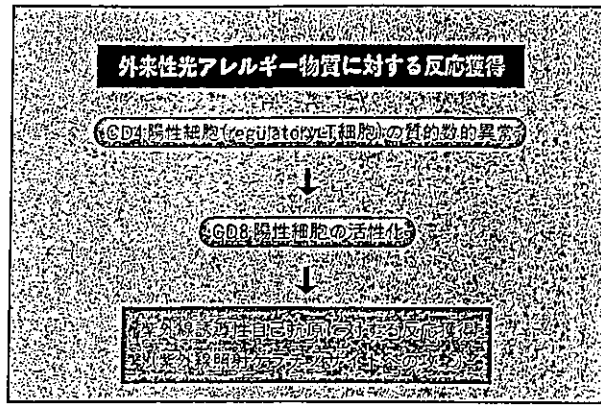


図1 慢性光線性皮膚炎(CAD)の推定発症機序

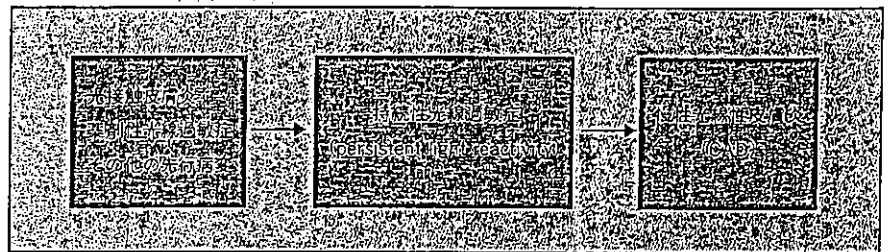


図2 慢性光線性皮膚炎(CAD)

例えばケラチノサイトが表出して、それを認識してT細胞が活発化するという機序も考えられるかと思うのです。近藤 先ほどのラニチジンの光線過敏は、ラニチジンを中止しても光線過敏は持続し、最初はUVBのみに過敏だったわけですが、その後UVAにも過敏症状を示すようになり、まさにCAD化するという経過をたどりました(図2)。すなわち光線過敏型薬疹から<sup>99</sup>“persistent light reactivity”,そしてCADへという、堀尾 武先生やLimら(Arch Dermatol 126:317-323, 1990)が指摘したような経過をたどった貴重な症例だったと思います。残念ながら免疫系の精査はしていませんが、CAD発症のメカニズム解明には今後1つ1つの症例の病態を正確に把握していくことが重要だと思います。戸倉 同様な症例を私もニューキノロン系でみたことがあるのですが、やはりやめても存続してしまい、そして苔癬型組織反応、つまり扁平苔癬の組織反応を起こした患者さんがおられます。CADというのは高率に組織反

応が苔癬型をとりましますので、自己反応性のT細胞が出現、つまり自己免疫になってしまうということだろうと思います。

近藤 苔癬型の反応を起こすことになると、ケラチノサイト側にも接着分子が高発現している状態があるのだと思います。

それから、先ほどの薬剤性光線過敏症で是非必要なのが、患者指導だけではなくて、医者指導だと思います。ニューキノロン系による光線過敏型薬疹はかなり有名になったわけですが、普通の光線過敏に限らず、薬疹などでは、いまだに長期間継続して服用していた薬剤は原因ではないと思っている医者が多いので、そうではないという啓蒙をすべきだと思います。

患者指導にあたっては、お薬手帳の携帯を促しています。皮膚科を受診する患者さんはいろいろな薬を飲んでいますが、実際に内服薬の内容を知らない患者さんが多く、現実問題としても多種類の薬剤をすべて正確に記憶しておくことも難しいわけです。ですから、

患者さん自身の薬剤服用履歴が一目でわかるようにお薬手帳を常に保険証と一緒に携帯するようにと啓蒙しています。せっかくお薬手帳を作成しても、うっかり持参するのを忘れる人が多いので、保険証と一緒にしておくことがポイントですね。

戸倉 確かに光線過敏症、とくに成人の光線過敏症の一番の原因は薬剤性光線過敏症です。患者さんが数種類の薬を飲んでいて、どれが原因かをいかに探るかという戦いになってしまいます。例えばこの薬はもう1年飲んでいてから大丈夫だという考えをもたれており、それでもあるときから使えなくなる、ということがなかなか理解してもらえない。それは他科の先生に紹介状を書くときに、いかに丁寧な説明をした手紙を書いて中止していただくかでも苦勞するのですけれども。しかし、中止せずに飲み続けて、そして、光に当たり続けていると、白斑黒皮症などになる方もいます。そうするとこれはもう治らないわけです。

近藤 あとは私自身は確定診断したことはないのですが、光線で爪が剥離してくるフォトオニコリシス(photonycholysis)で、テトラサイクリン系薬剤が原因薬として有名ですが、薬剤服用歴がなく、原因が全くわからないという光線性の爪甲剥離症の報告もありますね。爪甲剥離症は日常臨床で目にする機会が多いので、原因がわからないもののなかには特異性ないしは自発性光線性爪甲剥離症というものがあるのかもしれませんが。しかし、ほかに全く光線過敏の症状がなく、爪甲剥離の症状だけでそれを光線性だと診断する根拠はよくわからないですね。

戸倉 それはかなり難しいと思います。私もテトラサイクリンの爪甲剥離症は経験したことがありませんが、爪甲剥離症の方が来られて、テトラサイクリンを飲んでいて、これが原因ではないかと診断します。ですから、爪甲剥

離症の原因が光線過敏とは特定し難いと思います。

近藤 テトラサイクリン系の抗生剤は皮膚科ではよく使います。とくにニキビ治療では高頻度で使用される薬剤です。ニキビの患者さんで爪まではなかなか診ませんが、爪甲剥離があるか、同系の薬剤を飲ませている患者さんでは注意してチェックすることが必要だと思います。

戸倉 テトラサイクリンのなかでもミノサイクリンは、普通の光線過敏症はほぼ起こさない。爪甲剥離症だけで、それが不思議なところですよ。

近藤 爪甲剥離症はUVAと可視光はもちろん透過しますから、起こってもおかしくはないかもしれませんね。

薬剤性光線過敏症と言えば、現在で

はほとんど使われなくなりましたが、グリセオフルビンによるものは多かったですね。警鐘を鳴らす意味でも、症例報告をしていくことが大事だと思います。

戸倉 昔も今もあるということでは降圧・利尿剤の類で、サイアザイド系利尿薬やCa拮抗薬などがあります。

近藤 CADに話が戻りますが、病理組織学的に表皮、真皮に浸潤しているTリンパ球の表面受容体のモノクロナリティーについてはどうでしょうか。時々モノクロナリティーが認められたとする報告がありますね。当然モノクロナリティーの存在と悪性リンパ腫とは同一ではないわけですが、CADの悪性化というのはあるのでしょうか。

戸倉 非常に難しいですが、おそらく

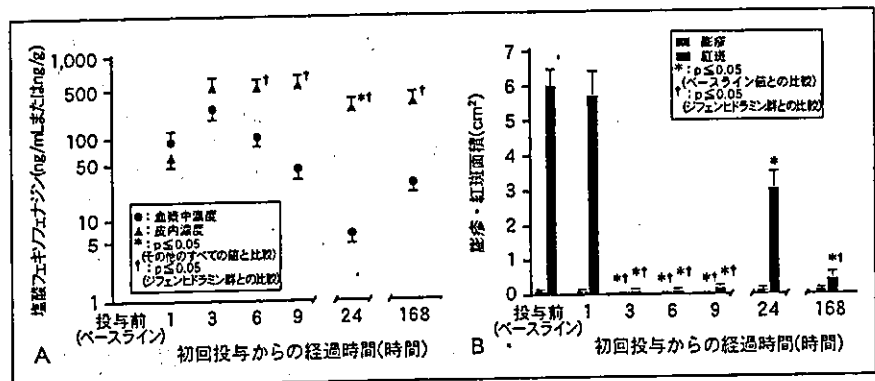


図3 塩酸フェキソフェナジン投与後の皮内・血漿中の経時的濃度変化(A)と、ヒスタミン惹起膨疹・紅斑反応の抑制効果の推移(B)

(J Allergy Clin Immunol 107 : 526-530, 2001)

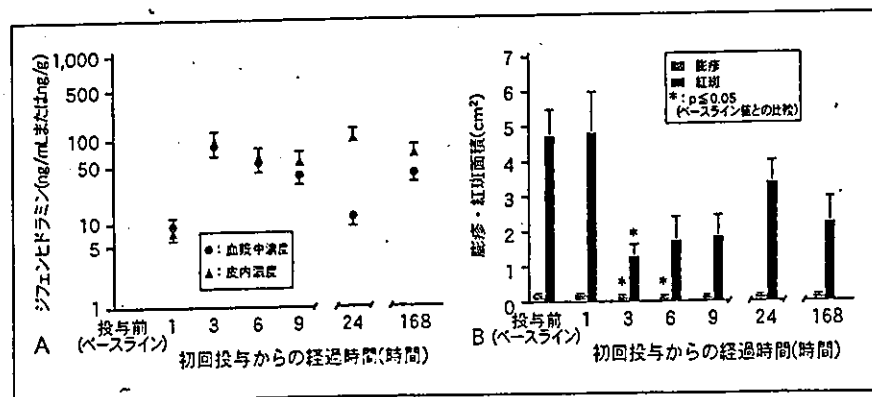


図4 ジフェンヒドラミン投与後の皮内・血漿中の経時的濃度変化(A)と、ヒスタミン惹起膨疹・紅斑反応の抑制効果の推移(B)

(J Allergy Clin Immunol 107 : 526-530, 2001)

CAD そのものがリンパ腫になることはほとんどないと思うのです。ですから、<sup>31</sup>I actinic reticuloid がそのままリンパ腫に移行するというのではないと考えます。ただ、CAD になってしまったというバックグラウンドに何らかのリンパ増殖性疾患があり、それが顕現化することはあると思います。というのは、もし CAD がリンパ腫になった場合には、CD8 陽性のリンパ腫にならないと理論上はおかしいのです。ところが、CD8 陽性のリンパ腫というのは非常に珍しいですから、CAD を起こしている T 細胞、pathogenic T 細胞がそのまま悪性腫瘍化するのではないと思うのです。

近藤 CAD について考えるうえで重要ですね。

戸倉 一般的に、光アレルギーの場合も、普通のアレルギー疾患と同じように治療しても、コントロールできない場合もありますが、抗アレルギー薬が第一選択薬になります。その場合には、塩酸フェキソフェナジンのように皮膚組織移行性が高く、安定した皮内濃度を維持する薬剤を使用することによって、皮膚における高い効果が期待できるのではないかと思います(図 3, 4)。

近藤 皮膚の光アレルギー性の疾患というと、炎症の起こる場所がみな皮膚ということになりますし、必ずと言っていいほどかゆみを伴います。ですから、やはり抗アレルギー薬は第一選択で使わざるを得ない。

戸倉 そうなのです。例えば薬剤が原因となって起こる薬疹がありますが、薬疹の場合には皮膚だけではなく肝臓や腎臓が影響を受けることもあります。ところが、薬剤性の光線過敏症の場合は、影響を受けるところは皮膚だけなのです。それは肝臓や腎臓に光が当たらないからで、そういう意味では安定した皮内濃度を維持する薬というのが

いいと思います。

近藤 やはり皮膚への移行性の高いものというのが効果も優れており、一番使いやすいですね。

戸倉 そうですね。

本日は近藤先生に光アレルギーについてお話を伺いました。光アレルギー

でも、いろいろな疾患で、原因がまだ不明なところがたくさんあります。これから研究的にも、臨床的にも新しい分野であり、若い活力のある方々にぜひこの分野に参入していただきたいと考えております。本日はありがとうございました。

## 対談を終えて

近藤先生と戸倉先生が対談を済ませたところからお話しを聞いてまいりました。そのお話を私の手記を基に記述しております。興味をされる方も、現在も専門的なお話をしながら、皮膚科と皮膚科学の学会や研究会でお会いする。現在、光線過敏症の研究は、化学、光生物学、免疫学、アレルギー学と幅広い基礎科学を跨る分野になってきています。つまり、人のどの研究者がすべての光線過敏症を扱うのは無理がたがう。しかし一方で、光線過敏症全体を高度に理解し、必要に応じての意味から近藤先生は色素性皮膚病や光線過敏症も研究され、光線過敏症の研究者としてこの方向性を示し、具現化していただきたいと思います。(By Tokura)

## 薬剤性光線過敏症におけるランゲルハンス細胞の役割

産業医科大学皮膚科学教室

戸倉 新樹

## 薬剤性光線過敏症におけるランゲルハンス細胞の役割

戸倉 新樹

ランゲルハンス細胞は表皮における抗原提示細胞であり、接触皮膚炎の機構に関わる細胞である。しかし薬剤性光線過敏症においても薬剤光産物を担って、T細胞を感作・惹起する。薬剤の経口投与により薬剤は表皮に拡散し、ランゲルハンス細胞の表面に非共有結合する。紫外線の照射により膜蛋白と共有結合し、抗原を担ったランゲルハンス細胞はT細胞を刺激する。薬剤はランゲルハンス細胞表面のMHC class II分子と会合した自己ペプチドに光結合する。(皮膚の科学, 3:455-460, 2004)

キーワード：ランゲルハンス細胞, 薬剤, 光線過敏症, T細胞, 光ハプテン

### はじめに

ランゲルハンス細胞(LC)は表皮における抗原提示細胞であり、接触皮膚炎において外来抗原を捕捉・提示することは、皮膚免疫学上の常識となっている。歴史的にもLCの研究は接触過敏症の研究とともになされ、成果が蓄積されてきた。このLCが光線過敏症においても光抗原の提示を行うか否かということは、光免疫学において重要な検討課題であった。

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、露光部位に限局して皮疹がみられる。本症は種々多様な原因で起こるが、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。薬剤による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あるいは薬剤性光線過敏症と呼んでいる<sup>1)</sup>。

ここではこの薬剤性光線過敏症の発症機序にLCがいかに実質的に関わっているかということ概説し、LCの新しい役割に光を当てたい。

### 薬剤性光線過敏症の概説

光線過敏症を起こす薬剤の種類は非常に多い<sup>1,2)</sup>。薬剤の使用に流行り廃れがあり、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。例えば1980年代後半はアフロクァロンによる光線過敏症が多くみられたが<sup>3)</sup>、恐らくその使用の低下に伴いその後減少し、最近ではニューキノロン系抗菌剤によるものが多くみられている<sup>4)</sup>。スバルフロキサシン、エノキサシン、ロメフロキサシン、フレロキサシン、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、などの薬剤で光線過敏性皮膚炎が報告されているが、その頻度はかなり異なり、スバルフロキサシンが他と比べ圧倒的に高く<sup>5)</sup>、エノキサシン、ロメフロキサシンの報告も比較的多くみられる。その他の薬剤では、ピロキシカム<sup>6)</sup>、降圧利尿剤が頻度的に重要である。

薬剤性光線過敏症は一般の光感受性物質と同様に光毒性反応<sup>7,8)</sup>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、初回日光暴露でも皮疹が生ずる。通常の薬疹とは異なり光線過敏型薬疹の場合、光に当たらなければ皮膚病変は起こらないため、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。薬剤性光線過敏症の多くは光アレルギー性機序で起こっていると考えられる。以前は光毒性機序に重きが置かれていたが、これは光毒性試験が光アレルギー性試験より簡単に行えること、光アレルギー性薬剤であっても光毒性を多かれ少なかれ有していること、の2点から生じた誤解であったと考えられる。

病理組織学的に光線過敏反応を起こした皮膚病変は、

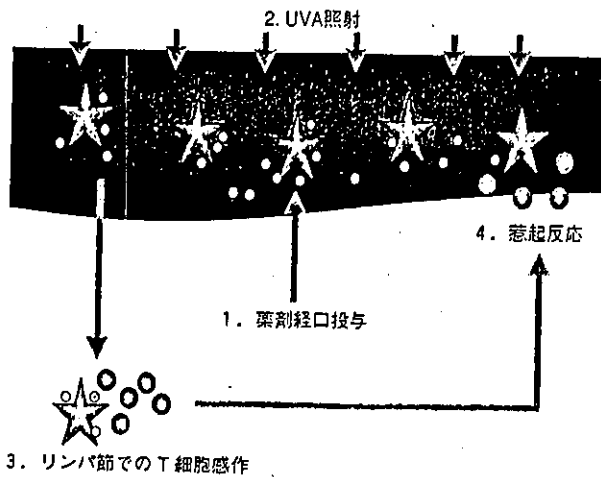


Fig. 1 薬剤性光線過敏症の全体的なメカニズム。1：薬剤の表皮への拡散とLCへの非共有結合，2：UVA照射による共有結合，3：T細胞の感作，4：惹起反応。

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，3) T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にいたるまで症例によって異なる。苔癬型組織反応は免疫学的機序による薬剤性光線過敏症の存在を示唆する。時には光毒性反応を思わす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<sup>2)</sup>。

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 (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極く一部の薬剤では中波長紫外線 (UVB) が重要である。ニューキノロンの作用波長も他の光線過敏性薬剤と同様に長波長紫外線 (UVA) であることが多く<sup>3)</sup>，中波長紫外線 (UVB) では長波長部のみ作用波長に関わっている。

### アレルギー性薬剤性光線過敏症の機序 (Fig. 1)

#### 1) LC上の光抗原の形成

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となる。この紫外線の作用による抗原性の獲得については古くより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。ひとつはプロハプテン (prohaptin) であり，もうひとつは光ハプテン (photohaptin) という考えである (Fig. 2)。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，通常のハプテンのごとくなり，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，UV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。したがって予めUVAを照射した物質が蛋白と

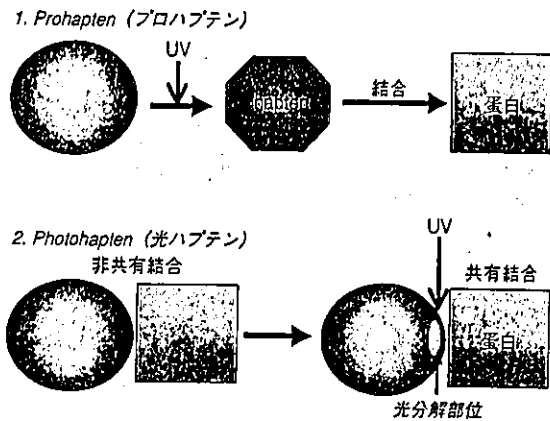


Fig. 2 光アレルギー性薬剤の抗原性における2つ説。

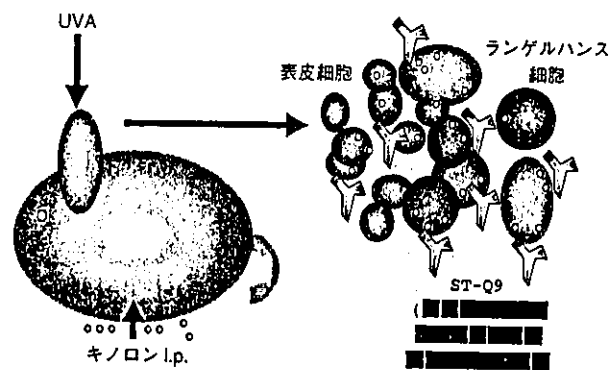


Fig. 3 キノロン全身投与マウスをUVA照射することによるLCの薬剤光修飾。

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<sup>4)</sup>。

多くの光線過敏性薬剤は光ハプテンとしての性格を持っている<sup>3, 10)</sup>。従って，当該薬剤が光線過敏症の原因になっているかを検証する時は，まず薬剤を皮膚に塗布しておいて，そこに紫外線を当てる方法，すなわち光貼付試験を行う。予め当該薬剤に紫外線を当てておいて，それを貼付するプロハプテンの証明方法は通常とらない。ただし例外的に，アンピロキシカムはプロハプテンであり (ピロキシカムは光ハプテン)，フレロキサシンは両方の性格を持つ。

この光ハプテンとしての特質のために光線過敏性薬剤の溶液中に浮遊させた表皮細胞にUVAを照射すると，同剤は表皮細胞の細胞膜，細胞質の蛋白に共有結合し，薬剤光修飾表皮細胞を作ることができる<sup>3, 10)</sup>。In vivoではマウスにキノロンを全身投与し，24時間後に耳翼にUVAを照射し，その耳翼より表皮細胞を得て，抗キノロン光産物抗体で染色後，フローメトリ解析する (Fig. 3)。こうするとケラチノサイトのみならず，LCも確かにキノロンの光結合を受けていることを確かめることができ



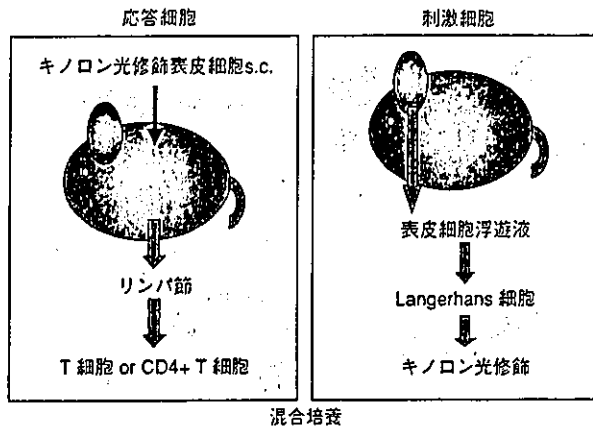


Fig. 4 感作リンパ節T細胞とキノロン光修飾LCによる混合培養。

る<sup>11)</sup>。すなわち投与された薬剤が表皮中に移行し同部皮膚に紫外線が照射されれば、抗原提示細胞であるLCを含む表皮細胞は薬剤で光修飾されることになる。

## 2) 感作反応：LCの所属リンパ節移動とT細胞の感作

薬剤由来の光抗原を担ったLCが所属リンパ節に移動することは薬剤性光線過敏症では確認されていない。しかし一般の光接触過敏症では確かめられており、LCの移動は薬剤性光線過敏症でも起こると考えられる。

ケラチノサイトのみならずLCもE-カドヘリンを発現しており、LCは周囲のケラチノサイトと接着し表皮内に留まっている。LCが所属リンパ節へ遊走する最初のステップとして、LC上のE-カドヘリンの発現が低下する。これにより同細胞は表皮から自由に遊走することが可能となる<sup>12, 13)</sup>。ケラチノサイト由来のIL-1 $\alpha$ およびTNF- $\alpha$ はLCのE-カドヘリン発現を低下させる。従って、ハプテン塗布をはじめとする種々の皮膚への刺激がこうしたサイトカインの産生をケラチノサイトに促し、結果として、LCの遊走を可能とする。薬剤とUVAがケラチノサイトのサイトカイン産生を促すか否かの直接的証拠はない。しかし一般のハプテンと同様にこうしたケラチノサイトへの促進作用が薬剤とUVAにあることは十分想像される。こうして薬剤光抗原を担ったLCはT細胞を感作することになる。

## 3) 惹起反応：薬剤光抗原を担ったLCによる感作T細胞増殖

キノロン剤において、それぞれの薬剤の光修飾表皮細胞で感作したマウスより得たリンパ節細胞を反応細胞とし、刺激細胞として対応するキノロン光修飾LC細胞(8~15%含む表皮細胞)を用いin vitroで培養すると、反応細胞である感作リンパ球の増殖反応が得られる(Fig. 4)<sup>14)</sup>。この反応においてLC上の主要組織適合抗原複合体(MHC) class II分子とキノロン光抗原が反応に

関わっていることが示されている。共刺激分子としてはCD86がCD80あるいはCD54分子より重要である。

このLCと感作T細胞を用いたin vitroの実験系において、各キノロン間には交叉反応性が認められる。このことは臨床的に、あるキノロンで光線過敏症を示した患者では、他のキノロンの投与も避けるべきこと、また感作されたキノロンは現光線過敏症の原因となっているキノロンとは異なる可能性があることを示している。

またマウスの感作リンパ節細胞をキノロン光修飾脾細胞とともにインターロイキン-2の存在下で培養すると、ロメフロキサシン、シプロフロキサシン、ノルフロキサシンのどのキノロンでもT細胞受容体V $\beta$ 13を持ったTh1細胞が増殖してくる<sup>15)</sup>。このV $\beta$ 13陽性感作T細胞のT cell lineを無処置マウスの尾静脈より移入し、同マウスをニューキノロンで惹起すると過敏反応が出現する。すなわちマウスのニューキノロン光線過敏症はニューキノロンの種類に関わらず、V $\beta$ 13陽性の同じT細胞によって起こっており、このために交叉反応性が生ずるものと考えられる。

## LC上の薬剤光産物の提示様式

LCによる光抗原の提示において、光ハプテンがLC上のMHC class II分子あるいはclass II分子によって表出された自己ペプチドに直接光結合するのか、あるいは紫外線照射によってできた光ハプテンと蛋白の複合体がランゲルハンス細胞に一旦取り込まれ、クラスII分子とともに再表出されるのかは不明である。しかし我々は、直接、MHC class II分子と自己ペプチドとの複合体に光共有結合とする実験結果を得ている。

すなわちキノロンと牛血清アルブミン(BSA)をリン酸バッファーに溶解し、UVAを照射した。こうしてできたキノロン-BSA光結合産物をアミノ酸分析したところ、リジンのみその含有量は33%低下し同アミノ酸の化学的変化を認めた。次にヒスチジン(H)12個のペプチド(H12)と7番目のHをKに換えただけのペプチド(H6KH5)とを合成し、この2種類のペプチドをそれぞれキノロンと混合しUVAを照射した。この2種の照射液をキノロン光産物に対するモノクローナル抗体であるST-Q-9をリガンドとするaffinity chromatography操作し、結合した物質を酸で溶出した。溶出分画中のキノロンおよびヒスチジンを定量したところ、単位ペプチド当たりOFLX-H6KH5はOFLX-H12の約2倍のキノロンを含んでおり、OFLXはリジンに光結合する選択性が高く、恐らくアミノ基に結合することが示唆された(Fig. 5)<sup>16)</sup>。さらにマウスMHC class II分子に結合性がありリジンを含む合成ペプチドをキノロン光修飾し、これをLCに負

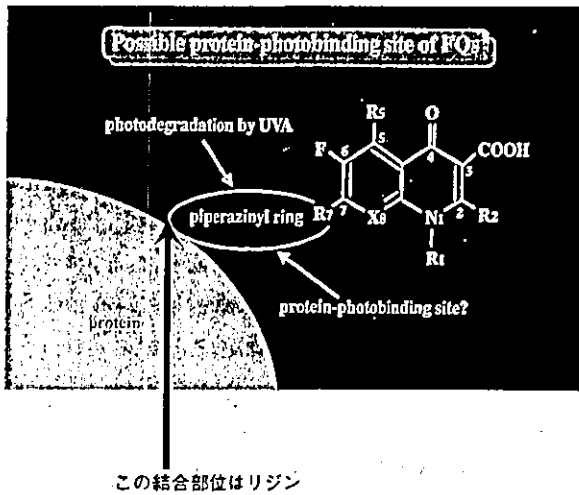


Fig. 5 キノロンはリジンに選択的に光共有結合.

荷した。キノロン光感作マウスのリンパ節CD4+T細胞を、このキノロン-ペプチド負荷LCと培養したところ、T細胞増殖反応を認めた。さらにキノロン-class II結合性ペプチドを、バリア破壊したマウスの皮膚に塗布し感作を試みたところ、キノロン全身投与とUVA照射によりマウス耳介腫脹を誘導することができた<sup>19)</sup>。以上の結果は、キノロンはLC上のclass II分子に結合した自己ペプチドにリジンを介して光結合し、その抗原性を発揮することを示唆している (Fig. 6)。

LCは体内からの物質にも抗原提示細胞として働く

以上のようにLCは外からの抗原に対処するだけでなく、特殊な条件下とはいえ、内部からの抗原にも抗原提示細胞として働いている。薬剤性光線過敏症はLCの内部抗原処理能力を証明した初めての実験系といえる。はたしてLCが処理する内部抗原は光線過敏症を起こす薬剤だけであろうか。通常の薬剤によって起こる薬疹は、さまざまな臨床型と組織型をとる。この中にLCが薬剤抗原提示細胞として働いているものがあるかもしれない。

慢性光線性皮膚炎 (chronic actinic dermatitis, CAD) という原因不明の光線過敏症がある<sup>19)</sup>。以前は actinic reticuloid と呼ばれていたものも極型として含み、外因性光抗原を原因としない自己免疫性光線過敏症と呼ぶべき疾患である。この中にはある物質に光貼布試験陽性を示す症例があり、光線過敏症は以前その物質に対する光接触皮膚炎であったものが、光アレルゲン無しに紫外線に感受性を持つようになってしまった状態と解される。同様に、ある薬剤による光線過敏症を示していた患者が、薬剤を中止しても光線過敏症が治癒することなく存続することもある。つまり引き金は光接触皮膚炎であったり、

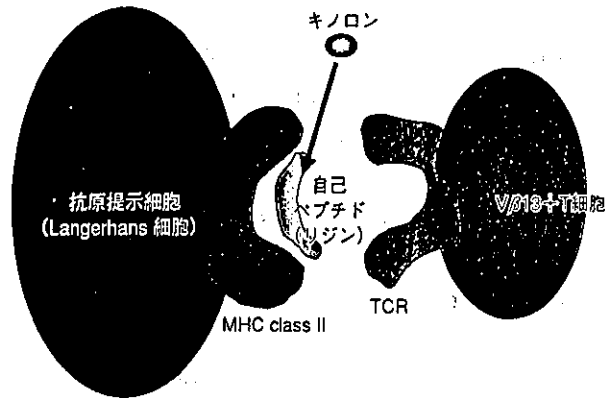


Fig. 6 キノロン-自己ペプチド光結合物によるT細胞刺激.

薬剤性光線過敏症であったものが、光抗原が除去されても存続してしまうことがある。こうした光抗原無くして光線過敏が起こるようになる機序ははまだ明瞭ではない。紫外線が表皮細胞の表面に何らかの物質を誘導し、それを自己反応性T細胞が認識して皮膚炎を起こす可能性がある。あるいは紫外線照射が自己蛋白の修飾を行い、それがアジュバント効果を発揮することも考えられる。こうした自己抗原ともいべき抗原の提示がLCによってなされていることも十分推察される。

文 献

1. 戸倉新樹：光線過敏型薬疹。最新皮膚科学体系，第5巻，中山書店，2004，75-82
2. 戸倉新樹：光アレルギーの基礎と臨床。日皮会誌 2001；111：1-12
3. Tokura Y, Ogai M, Yagi H et al : Afloqualone photosensitivity: immunogenicity of afloqualone-photomodified epidermal cells. Photochem Photobiol 1994；60：262-267
4. Tokura Y : Quinolone photoallergy: photosensitivity dermatitis induced by systemic administration of photohaptenic drugs. J Dermatol Sci 1998；18：1-10
5. Tokura Y, Iwamoto Y, Mizutani K, Takigawa M : Sparfloxacin phototoxicity: potential photoaugmentation by ultraviolet A and B sources. Arch Dermatol Res 1996；288：45-50
6. Hariya T, Osawa J, Kitamura K, Ikezawa Z : Piroxicam has at least two epitopes for contact photoallergy. J Dermatol Sci 1993；6：219-224
7. Sasaki M, Matsuo I, Fujita H : Hydrophobicity-dependent fluorescence properties and intracellular fluoroscopic behavior of phototoxic drugs. Photochem

- Photobiol 1991 ; 53 : 385-389
8. Fujita H, Matsuo I : Type I lipid photo-oxidation by the nonsteroidal anti-inflammatory drug suprofen : a possible key to its photosensitivity, *Photodermatol Photoimmunol, Photomed*, 1992 ; 9 : 203-208
  9. Tokura Y : Immune responses to photohaptens : implications for the mechanisms of photosensitivity to exogenous agents. *J Dermatol Sci* 2000 ; 23 : Suppl. 6-9
  10. Tokura Y, Nishijima T, Yagi H, Furukawa F, Takigawa M : Photohaptenic properties of fluoroquinolones. *Photochem Photobiol* 1996 ; 64 : 838-844
  11. 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 : 569-575
  12. Tang A, Amagai M, Granger LG et al : Adhesion of epidermal Langerhans cells to keratinocytes mediated by E-cadherin. *Nature* 1993 ; 361 : 82-85
  13. Jakob T, Udey M : Regulation of E-cadherin-mediated adhesion in Langerhans cell-like dendritic cells by inflammatory mediators that mobilize Langerhans cells in vivo. *J Immunol* 1998 ; 160 : 4067-4073
  14. Tokura Y, Seo N, Yagi H, Furukawa F, Takigawa M : Cross-reactivity in murine fluoroquinolone photoallergy : exclusive usage of TCRV $\beta$ 13 by immune T cells that recognize fluoroquinolone-photomodified cells. *J Immunol* 1998 ; 160 : 3719-3728
  15. 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 : 1206-1211
  16. Lim HW, Morison WL, Kamide R, Buchness MR, Harris R, Soter NA : Chronic actinic dermatitis. An analysis of 51 patients evaluated in the United States and Japan. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1284-1289

## Essential Role for Langerhans Cells in Drug Photosensitivity

Yoshiki Tokura

Department of Dermatology, University of Occupational and Environmental Health  
1 - 1 , Iseigaoka, Yhatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

Key words : *Langerhans cell, drug, photosensitivity, T cell, photohaptan*

Langerhans cells are a well known epidermal antigen-presenting cell that induces and elicits contact hypersensitivity. A recent our study have demonstrated that Langerhans cells also play an essential role in the pathogenesis of drug photosensitivity, which is induced and challenged by systemic administration of drug and following ultraviolet A (UVA) irradiation. An administered drug diffuses to the epidermis and binds to the surface of Langerhans cells as well as keratinocytes. Upon exposure to UVA, the drug binds covalently to surface protein on Langerhans cells, and the photoantigen-bearing Langerhans cells sensitize T cells in the draining lymph nodes. Upon challenge with the drug and UVA, Langerhans cells stimulate immune T cells to evoke photosensitive dermatitis. It is suggested that self peptides present in conjunction with MHC class II molecules are mandatory binding sites in our murine model for quinolone photosensitivity.

*Skin Research, 3 : 455 - 460, 2004*