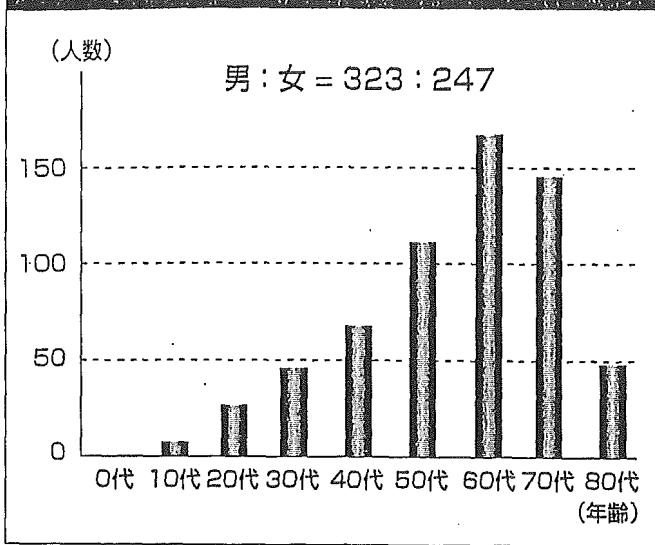


図1 薬剤性光線過敏症570例の年齢分布



です(図1)。逆に若い方にはあまりみられません。ですから薬剤性光線過敏症は中年からお年寄りの病気ということができません。

原因となりうる薬には、血圧の薬、菌を殺す薬、血糖を下げる薬、精神安定剤、解熱鎮痛剤、脂肪を減らす薬、筋肉を弛緩させる薬、がんの薬等々があります(表1)。

したがって、高血圧、尿路感染、呼吸器感染、糖尿病、高脂血症、がんなどを患う患者さんが起こしやすい、高齢者に多い要因となっています。加えてお年寄りは、圧倒

的に飲む薬の種類が多いため、それだけ光線過敏症になる確率が高くなるわけです。

お年寄りの免疫状態が光線過敏症の発症に関係していることも考えられます。高齢者は免疫反応を制御する働きをもつリンパ球が弱まっていることが考えられます。過剰な反応を起こしやすい体質にあるともいえます。

### 薬剤性光線過敏症のメカニズム

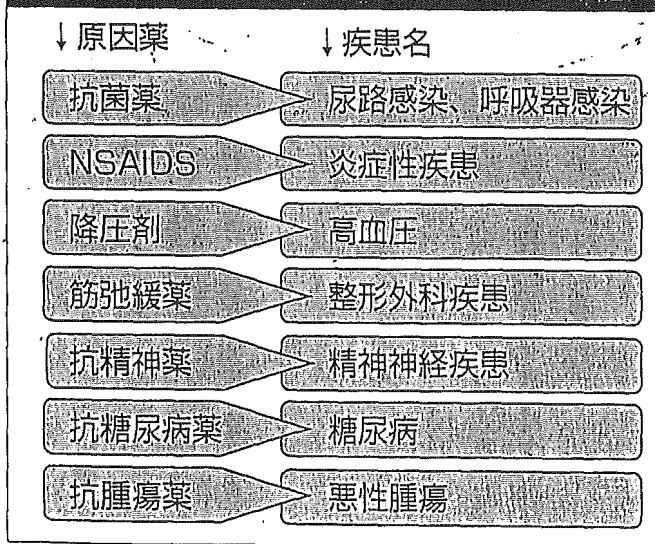
吸収されて皮膚に達した薬剤に紫外線が当たって起こるアレルギー反応

薬は飲んだり点滴したりしただけで、発疹が起こることがあります。これは薬の副作用の1つで「薬疹」と呼んでいます。薬剤性光線過敏症はこの薬疹の特殊なタイプです。

薬剤性光線過敏症はどのようにして起こるのでしょう。内服した薬は腸で吸収されて、血液から皮膚にまで達します。皮膚に日光が当たると薬にも光が当たることになります。

日光の中の紫外線は薬の構造を変化させます。紫外線に当たった薬は形が変わった瞬間にそばにあるたんぱく質と結合します。薬が皮膚にある特殊な細胞の表面のた

図1 薬剤性光線過敏症の原因薬と元の疾患



んぱくと結合すると、リンパ球を刺激して反応を起こし、皮膚炎を起こすこととなります。こうした一連の流れるような反応は免疫の基本的な反応ですので、アレルギーの一種といえることができます。

したがって、薬剤性光線過敏症は特殊な体質の人に起こる反応です。その人が薬剤性光線過敏症を起こすかどうかは、薬の種類によって違います。ある薬に光線過敏症を起こした人はほかの薬でも光線過敏症を起こしやすいということではなく、その人その人で光線過敏症を起こす薬は異なっ

いるのです。

薬によってはアレルギー反応としてではなく、紫外線が薬に当たった時に生じる活性酸素という毒の反応で起こることもありえます。この場合にはその薬によってどの人も光線過敏症を起こす可能性があることになり、個人差はありません。現在ではこうした光がもたらす毒の反応で起こる薬剤性光線過敏症は減っており、ほとんどがアレルギーとして起こっています。

## 診断と対処法

疑わしい薬の服用を中止して様子を見る、

かつ日光に当たらないようにする

お年寄りには時には10を超える薬剤を内服しているのです、光線過敏症の原因となつている薬を決定するのはしばしば難しくなります。

まず疑わしい薬を選定することからはじめます。過去の報告と蓄積された情報から光線過敏症の頻度の高い薬を選び出します。光線過敏症に詳しい皮膚科医であれば、ある程度「これとこれが怪しい」と簡単に選びだすことができます。しかし新薬でも

起こす可能性がありますから、すべて今ある知識と情報で判定できるわけではありません。

次に本当に光線過敏があるかどうかをテストします。これは人工の紫外線を皮膚の少しの面積に当てて反応があるかどうか調べる方法です。判定は翌日か翌々日に行い、当てたところの皮膚が赤くなっているかみます。ふつうの人が赤くならない光の量で赤くなっていれば光線過敏があると判定します。

患者さんは皮膚科医が診ることが多く、原因となる薬を処方した医師とは異なりますので、その投薬医師へ原因と思われる薬の中止や変更の願い状を書くこととなります。この場合、投薬医師の気持ちを配慮して、「可能性があります」という表現を用いることが多く、医師から医師へ協力を求めることとなります。たくさん薬を飲んでいて患者さんでは、すべての薬剤を中止がたいので、1〜3種ずつ中止して検討していくこととなります。

こうしてある薬を止めたことによって光線過敏症が軽快していくか経過をみていきます。原因薬を中止しても数日は光線過敏症が続きますし、場合によってはもっと長

引くことがありますので、すぐには日光に当たらないようにします。

最終的な診断は、原因と思われる薬を改めて内服したあと、紫外線を皮膚に当てて光線テストを行います。内服の代わりにその薬をワセリンなどに溶かして、それを皮膚に貼ったあと紫外線を照射する光パッチテストと呼ばれる方法もあります。

## 予防はできるか？

たくさん薬を内服している高齢者は薬剤性光線過敏症になる可能性があります。ただでさえお年寄りは日光によって傷害を受ける可能性があり、しみ、しわ、さらには皮膚がんを生じやすくなっています。長い時間強い日光に当たる時には日焼け止めクリームを塗るなどして、肌を紫外線から守る必要があります。

もし、薬剤性光線過敏症を起こしているのに、薬を飲み続け、光に当たり続けると、白黒まだらの皮膚になっていきます。日光は害があることに注意して、日常生活をおくる気配りが重要になります。

## 2 薬剤性光線過敏症

drug photosensitivity

産業医科大学医学部 皮膚科学教室

にしお だいすけ とくら よしき  
西尾 大介, 戸倉 新樹



西尾 大介  
1998年産業医科大学医学部卒業。同年産業医科大学医学部皮膚科学教室入局、2004年同助手、現在に至る。研究テーマは皮膚免疫、蕁麻疹。

Key words : 薬剤性光線過敏症, 光毒性反応, 光アレルギー性反応, 内服照射試験, 光貼付試験

### Abstract

中高年患者における光線過敏症の大半を薬剤性光線過敏症が占めている。症状は露光部にほぼ限局するのが特徴である。その原因薬剤は多種にわたり、作用波長はほとんどが長波長紫外線である。発症機序は光毒性反応と光アレルギー性反応に大別され、光毒性反応は感作不要ですべての健常人に生じる可能性がある。一方、光アレルギー性反応はT細胞性免疫を介して生じ、感作期間が必要となる。診断は薬剤摂取歴の問診からはじまり、内服照射試験や光貼付試験、あるいは薬剤再投与による症状再燃により診断する。治療は原因薬剤の中止が基本となる。

### はじめに

光線過敏症は健常人では何ら症状を呈さないような照射量の光線曝露により、異常な皮膚症状を生じる疾患の総称である。光線が発症要因の一役となっているものの、その原因

は多種多彩である。その中でも薬剤服用による光線過敏症は診療上頻度が高く、特に中高年の光線過敏症患者を診察する際には第一に疑うべき原因といえる。

### 1. 疫学と原因薬剤

年齢別では薬剤を服用する機会の多い中高年に好発する(図1)。原因となる薬剤は非常に多く(表1)、近年ではニューキノロン系合成抗菌薬による報告が最も多い。1980年から2004年の間に本邦で報告されたニューキノロン系合成抗菌薬による薬剤性光線過敏症は215例あるが、その中でもスパルフロキサシンが97例(45%)で圧倒的に多く、続いてフレロキサシン49例(23%)、エノキサシン32例(15%)、ロメフロキサシン31例(14%)となっている<sup>1)</sup>。その他アフロキサロン、ピロキシカム、5-フルオロウラシル、クロルプロマジン、グリセオフルビンなどは古典的かつ近年でも報告の多い光線過敏性薬剤である。生薬ではクロレラが有名であり、また近年では抗癌剤であるダカルバジンによる光線過敏症の報告が増加している<sup>2)</sup>。

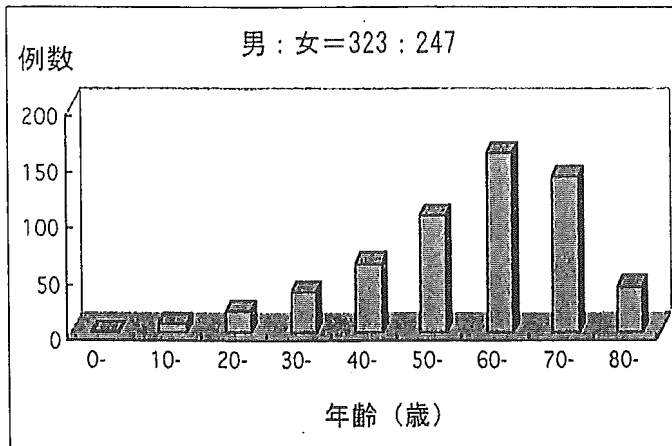


図1 薬剤性光線過敏症の年齢分布

表1 薬剤性光線過敏症の主な原因薬剤

<b>抗菌薬</b> 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、 エノキサシン、トスフロキサシン、レボフロキサシン、ドキシサイクリン、 デメチルクロルテトラサイクリン
<b>向精神薬</b> クロルプロマジン、プロメタジン
<b>筋弛緩薬</b> アフロクアロン
<b>消炎鎮痛薬</b> ピロキシカム、アンピロキシカム、ケトプロフェン、スプロフェン、 チアプロフェン酸、アクトリット
<b>抗真菌薬</b> グリセオフルビン、フルシトシン、イトラコナゾール
<b>血圧降下薬</b> 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、メテ克蘭、 フロセミド、塩酸チリソロール、ピンドロール、塩酸ジルチアゼム、 塩酸ニカルジピン、ニフェジピン、カプトプリル、リシノプリル
<b>糖尿病治療薬</b> トルブタミド、クロルプロバミド、グリベンクラミド、カルブタミド
<b>痛風治療薬</b> ベンズプロマロン
<b>抗癌剤</b> 5-フルオロウラシル、テガフル、フルタミド、ダカルバジン
<b>抗ヒスタミン薬</b> ジフェンヒドラミン、メキタジン
<b>高脂血症治療薬</b> シンバスタチン ビタミン剤 エトレチナート、ビロドキシ
<b>生薬</b> クロレラ

## 2. 発症機序

薬剤による光線過敏症は他の光感受性物質と同様に光毒性反応と光アレルギー性反応に分けられる。

### 1) 光毒性反応

光毒性反応は薬剤に光線が当たり、その結果活性酸素が発生して脂質過酸化反応、蛋白への光共有結合、DNAへの結合や変性といった細胞傷害を引き起こす反応である。この反応は特異的免疫反応が起こっているわけではないので、感作が必要ではない。よって理論的には薬剤内服後単回の光線曝露で症状を呈する。

しかし、実際には光毒性薬剤を内服開始すると同時に大量の光線に当たるということは少ない。薬剤内服中にたまたま太陽光線に長時間当たった結果、症状を呈したケースがほとんどのため、見かけ上潜伏期間があるようにみえることが多い。またアレルギー性機序を介さないため光毒性作用を有する薬剤の適量が皮膚に沈着し、適量の光線に当たればすべての人に起こしうる反応といえる。光毒性薬剤の代表的なものはスルファニルアミドなどのサルファ剤、スバルフロキサシンなど一部のニューキノロン系合成抗菌薬、ヒドロクロロチアジドなどの降圧利尿剤、クロルプロマジンなどの向精神薬が挙げられる。

### 2) 光アレルギー性反応

光アレルギー性反応は特異的免疫反応によって起こったものであり、その多くはT細胞性免疫を介したものである。よって感作期間を要する。光アレルギー性物質が抗原性を獲得するには光線照射が必要であり、その獲得の機序については昔からいくつかの説が提唱されてきたが、大きく2つの説に分けられる。

ひとつはプロハプテンであり、もうひとつは光ハプテンである。プロハプテン説は光アレルギー性物質が光線照射により化学構造の



図2 顔面，耳介の紅斑と苔癬化局面



図3 頸部の紅斑，丘疹

変化を起こして，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ものである。一方，光ハプテン説は光アレルギー性物質の化学構造の一部が光線照射によって光分解され，その分解と同時に近傍の蛋白と共有結合した結果，抗原性を獲得するというものである。よってあらかじめ光線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光線を照射し，

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，薬剤が生体内で代謝され化学構造が変化した後にプロハプテンあるいは光ハプテンとなるようなプロ光ハプテンというべき性質のものも存在すると考えられる<sup>2)</sup>。

光アレルギー性薬剤の代表的なものはスバルフロキサシン以外のニューキノロン系合成抗菌薬，ピロキシカムなどの消炎鎮痛剤，5-フルオロウラシルなどが挙げられる。光アレルギー性薬剤は一般的に光毒性を多少なりとも有しており，臨床上薬剤性光線過敏症がどちらの機序で発症しているか分けられないことがある。

### 3) 作用波長

光線過敏を引き起こす光の波長，すなわち作用波長は多くは長波長紫外線（UVA）であるが，スルファニルアミドなどのいくつかの薬剤は中波長紫外線（UVB）である。一般的に光毒性反応で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領域となるといわれている。

### 3. 臨床症状

薬剤性光線過敏症においては通常薬剤内服中に屋外で日光曝露を受けた後に発症することが多い。しかしUVAはガラスを透過するため，屋内でも窓際にいるだけで発症する可能性があることは忘れてはならない。

症状での特徴はその皮疹の分布にあり，顔面，耳介（図2），項部，上胸部V領域（図3），手背（図4）などの露光部にほぼ限局する。しかし半袖半ズボンで日光に曝露された際には前腕伸側や下肢にも発症するし，サン



図4 手背の苔癬化局面



図5 白斑黒皮症

ダルを履いて曝露された際には足背にも生じる。また光アレルギー性反応の場合少量のUVAでも症状を起こしうるため、薄手のシャツなどではUVAが透過し非露光部にも軽度の病変が生じる可能性もある。皮膚症状は光毒性反応と光アレルギー性反応で多くの場合異なる。光毒性反応では日焼け様の紅斑が増強した形で発症することがほとんどである。

対して光アレルギー性反応はほとんどが湿疹型の症状を呈し、急性期には紅斑、丘疹、水疱、鱗屑が出現し、慢性期には苔癬化局面を呈するが、一部では急性期から扁平苔癬様

の紫紅色局面を形成することがある。また長年光線過敏性皮膚炎を患った患者では色素沈着と色素脱失が混在し、まだら模様を呈する白斑黒皮症(図5)となることもある。

#### 4. 診断

中高年者で皮疹の分布から光線過敏症を疑う場合、問診にて薬剤摂取状況を調べることとなる。皮疹の状態に季節差がある場合は可能性が高いといえる。高齢者では多剤内服していることが多く、被疑薬を決定することが困難なことが多い。光毒性反応の場合感作期間が不要であるため単回の光線曝露で日焼け用紅斑が生じる。光アレルギー性反応の場合感作期間が必要となるが、通常の薬疹と異なり光線曝露が必要であるため、感作期間を推定するのは困難である。

症状および問診から薬剤性光線過敏症を疑ったら、まず人工光源にてUVAの最小反応量(minimal response dose : MRD)、UVBの最小紅斑量(minimal erythema dose : MED)を測定する。薬剤性光線過敏症の場合作用波長はほとんどがUVAのためMRDの低下を認めることが多い。MRDあるいはMEDが健常人よりも低下していた場合、薬剤と光線双方の関与を確認するため内服照射試験あるいは光貼布試験を行う。

##### 1)内服照射試験

内服薬剤による光線過敏症の診断において内服照射試験がもっとも再現性が高い検査であるといえる。被疑薬を中止して5から7日後にMRDあるいはMEDを測定し、その後被疑薬を一日常用量内服した上で再測定する。内服前後の光線感受性の差をもって診断す

る。内服から光線照射までの時間は色々考え方がありますが、一般的には薬剤血中濃度がピークになる時間を参考に決定されている。

## 2) 光貼布試験

内服照射試験が患者の同意を得られなかった場合に行う。まず被疑薬を貼布して24～48時間後に剥がして接触皮膚炎が起こっていないことを確認する。このとき貼布部位が十分遮光されていることが重要となる。その後UVAあるいはUVBを照射し、24時間後、48時間後に増強されていることで診断する。薬剤の経皮吸収性の問題や、薬剤がプロ光ハブテンである場合など様々な原因より、内服照射試験に比べて陽性率は低い。つまり陰性であっても原因薬剤の可能性がある。

これら2つの検査は光アレルギー性薬剤性光線過敏症の際しか有用とならない。なぜなら光毒性反応は薬剤の適量が皮膚に沈着し、適量の紫外線に当たればすべての人に起こし

うる反応であるため検査にて陽性であっても原因薬剤と断定できないためである。光毒性薬剤性光線過敏症の診断は被疑薬を中止して症状が軽快し、被疑薬を内服再開して同様の皮疹が再燃することをもって診断しなければならない。

## 5. 治療

通常の薬疹と同様に原因薬剤の中止が基本である。多くの症例は内服中止のみで症状はすみやかに軽快することが多い。症状が遷延する患者に対しては可及的な遮光とステロイド外用剤で対症療法を行う。白斑黒皮症を形成した患者は非常に難治で有効な治療法はなく、長期間かけて自然軽快を待つこととなる。

## 文 献

- 1) 福田英三：薬疹情報第11版。福田皮膚科クリニック薬疹情報編集室，2005
- 2) 戸倉新樹：日皮会誌.111：1-12，2001

<話題あれこれ>

### 第14回 日本定位放射線治療学会

第14回 日本定位放射線治療学会を下記の要領で開催いたします

会 期：2005年9月2日（金）～3日（土）  
会 場：グランキューブ大阪（大阪国際会議場）  
会 長：原 充弘（大阪市立大学大学院医学研究科脳神経外科 教授）  
シンポジウムテーマ：1. 定位放射線治療の技術の進歩  
2. 定位放射線治療の合併症  
3. 体幹部の定位放射線治療  
4. 悪性グリオーマの定位放射線治療  
5. 傍鞍部腫瘍の定位放射線治療

教育講演：笹井啓資（新潟大学放射線科）・白土博樹（北海道大学放射線科）  
植松 稔（慶應義塾大学放射線科）・Minesh P.Mehta（University of Wisconsin）

お問い合わせ：大阪市立大学大学院医学研究科 脳神経外科  
neurosurgery@med.osaka-cu.ac.jp

※本誌バックナンバーも会場にて展売の予定です。お気軽にお立ち寄り下さい。

## 4 慢性光線性皮膚炎と免疫抑制状態

Chronic actinic dermatitis and immunosuppressive state

産業医科大学 皮膚科

すぎた かずなり とくら よしき  
杉田 和成, 戸倉 新樹



杉田 和成  
2002年産業医科大学医学部卒業。同年産業医科大学皮膚科入局，現在に至る。  
研究テーマは皮膚免疫，アレルギー。  
趣味はコーラス，スキー。

Key words : 慢性光線性皮膚炎, 自己反応性T細胞, 免疫抑制状態, AIDS, ATL

### Abstract

慢性光線性皮膚炎 (chronic actinic dermatitis, CAD) は原因不明の難治の光線過敏症である。その機序はいまだ明確ではないが、紫外線が表皮細胞の抗原性を変化させ、それを自己反応性T細胞が認識し皮膚炎を惹起する可能性がある。

すなわち、CADは外因性抗原を原因としない自己反応性光線過敏症とも呼ぶべき疾患である。さらに、CADと免疫抑制状態の検討から、CD4陽性T細胞の数的あるいは機能的減少の結果、CD8陽性細胞障害性T細胞が活性化されCADを発症すると考えられる。したがって、CADの発症には、自己反応性T細胞の抑制解除が重要である。

2. 外因性光感受性物質投与によるもの (光接触皮膚炎, 薬剤性光線過敏症)
  3. DNA修復機序の異常によるもの (色素性乾皮症)
  4. EBウイルスの関与によるもの (種痘様水疱症)
  5. その他原因不明のもの
- がある。これらのうち、慢性光線性皮膚炎 (chronic actinic dermatitis, CAD) は、5に該当する慢性に続く光線過敏性皮膚炎で、高年男性に好発する。

1990年にNorris<sup>2)</sup>らによるCADの定義以降、CADの合併症として、後天性免疫不全症候群 (AIDS) や成人T細胞性白血病 (ATL) が報告されてきた。

本稿では、CADの発症における免疫抑制状態について述べ、原因不明といわれているCADの発症機序にせまりたい。

### はじめに

光線過敏症の原因には、

1. 内因性の光感受性物質生成によるもの (ポルフィリン症, ペラグラ, Hartnup病)

### 1. CADの概念

CADは感作物質の有無や作用波長の違いにより、別々に呼称されていたいくつかの光



表1 慢性光線性皮膚炎の定義 (Norrisら, 1990年)

1. 露光部の浸潤性丘疹と局面
2. 最小紅斑量 (MED)の低下
3. 病理組織学的に慢性湿疹

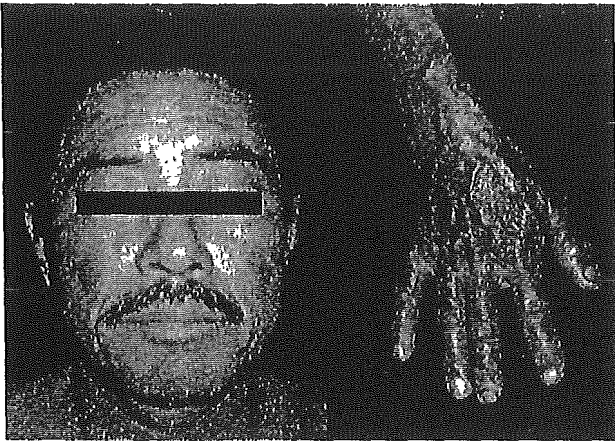


図1 CADの臨床像

線過敏症を統合することにより生まれた疾患概念である。基本的には、慢性であって原因が不明の疾患を念頭にこう呼称している。

1979年にHawk & Magnusが、photosensitive eczemaとactinic reticuloidに移行例がみられたことから、これらを包含することにより、はじめてCADの概念を提唱した<sup>2)</sup>。その後、1990年にNorrisらは、CADの先行病変として光アレルギー性接触皮膚炎やアレルギー性接触皮膚炎、光線過敏型薬疹があることを明らかにし、persistent light reactivityも含め、CADの概念を拡大させた<sup>3)</sup>。加えて、1990年Limらは、元来光アレルギー性接触皮膚炎や光線過敏型薬疹であっても、原因物質が3ヶ月以上投与あるいは接触がなくても皮膚炎が持続する場合、CADに含めると提唱している。

こうした背景から、Norrisら<sup>3)</sup>はCADを次のように定義した(表1)。

1) 臨床症状は、露光部に浸潤性の丘疹や局面を伴う湿疹性的変化がみられる(図1)。時に、非露光部にも拡大し紅皮症まで進展することもある。

2) 最小紅斑量(UVB MED)の低下のみならず、UVAや可視光線にも過敏を示すことがある。

3) 病理組織学的には、慢性湿疹の像を呈するが(図2)、リンパ腫に似ることもある。

この概念によりこれまで原因不明の光線過敏症とされていた一連の疾患はCADとして統合され、CADの病名で多数の症例が報告されてきている。病理組織像は苔癬型組織反応をとることも多い。こうした報告例のうち、CADの機序を考えるうえで興味深いものとして、AIDSやATLの合併をあげることができる。

## 2. CADの機序

CADの機序はいまだ明確ではなく、光感受性物質が微量に皮膚に残っている可能性、交叉反応物質との接触の可能性、光感受性物質なしに紫外線がリンパ球を何らかの機序で活性化させてしまう可能性などが考えられている<sup>4)</sup>。CAD患者ではある物質に光貼付試験陽性を示すことがある。このことを重視すれば、CADは以前その物質に対する光接触皮膚炎であったものが、光アレルギー無しに紫

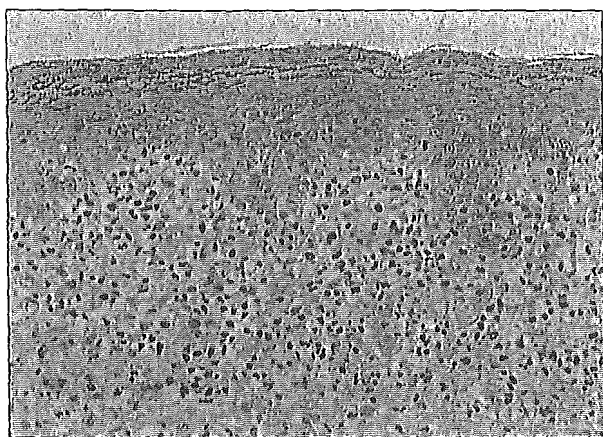


図2 CADの病理組織像

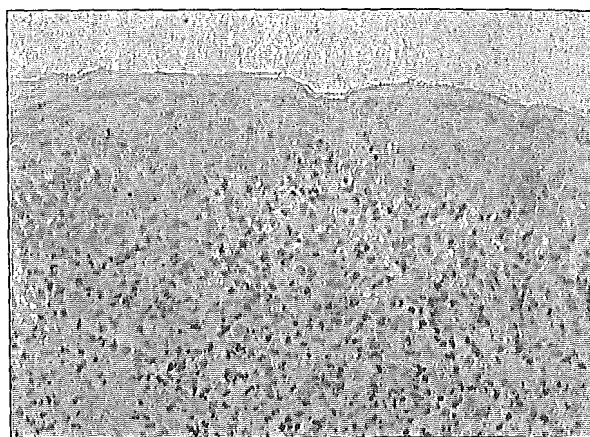


図3 CD8陽性細胞の浸潤

外線に感受性を持つようになってしまった状態と考えられる<sup>9)</sup>。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しCADとなることもある<sup>9)</sup>。つまり前病態として光接触皮膚炎や薬剤性光線過敏症があり、光抗原が除去されても光線過敏が存続してしまっただのがCADなのかもしれない。

こうした、光抗原なしに光線過敏が起こる機序はいまだ明らかにされていない。しかし、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も考えられている<sup>9)</sup>。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可能性もある<sup>9)</sup>。

実際、光接触皮膚炎からCADへの移行を示した動物実験からは、光感作物質の塗布なしに、アジュバントの注射とUVA照射で光線過敏が誘導されている<sup>9)</sup>。このことは、キャリア蛋白が光修飾を受け、自己抗原になっていくことを示している。

したがって、CADは、外因性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といえる。

### 3. CADと免疫抑制状態

CADの発症機序を考える上で手がかりとなる病態が免疫抑制状態である。免疫抑制状態を呈する疾患として、AIDSやATLがよく知られている。それでは、これら2疾患との合併例を考察することにより、CAD発症のメカニズムを考えてみよう。

#### 1) AIDS

近年、HIV陽性患者のCAD合併例が多数報告されている<sup>9)</sup>。

CADは高齢男性に好発すると述べたが、Wongら<sup>9)</sup>によればHIV陽性患者は陰性患者より早期にCADを発症する。このことは、このウイルス感染がCAD発症に関与していることを示唆している。さらに、CAD発症時にはCD4陽性T細胞数の減少(<200/ $\mu$ l)がみられ、CADは末期AIDSのひとつの特徴ともいえる。つまり、CD4陽性T細胞数の減少あるいはそれに伴う機能不全がCAD発症に関与すると考えられる。

一般に、CADの病理組織にはCD8陽性T細胞が浸潤し(図3)、苔癬型組織反応をしば

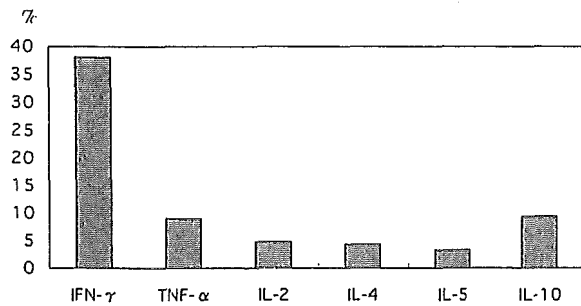


図4 ATL腫瘍細胞のTh1, Th2サイトカインプロファイル

しば形成する。これは、HIV陽性患者のCADでもみられる。皮疹部でのCD8陽性T細胞の優位性のみならず、末梢血でのCD8陽性T細胞の増加がみられることもある。HIV陽性患者ではCD4陽性T細胞数が減少し、これが結果的にCD8陽性細胞傷害性T細胞を活性化させ、CADを誘導すると考えられる。CD4陽性T細胞の中には、Th2細胞やregulatory T細胞といったCD8陽性細胞傷害性T細胞の機能を抑制する細胞が備わっている。こうしたCD4陽性細胞の数的低下が抑制を解除するのであろう。

## 2) ATL

最近、我々は、ATL患者に発症したCADを経験した<sup>10)</sup>。HTLV-1キャリアーの急性転

化とともにCADを発症した症例である。

CD4陽性CD25陽性細胞(ATL細胞)は、全リンパ球のうち85%を占めた。ATL細胞は、Th2ケモカインレセプターであるCCR4を高発現していた<sup>11)</sup>。腫瘍細胞の機能解析のため、CD4陽性T細胞を患者末梢血中から分離培養。培養上清中のサイトカインを測定した。その結果、CCR4高発現にもかかわらず、Th2サイトカイン(IL-4, IL-5, IL-10)の産生は正常コントロール(100%)に比べ著しく低下していた(図4)。

このことから、患者末梢血中のATL細胞は、機能障害に陥っていると考えられる。通常、CCR4を発現するATL細胞は、宿主の免疫状態をTh2に変調させる。Th2サイトカインは、CD8陽性細胞傷害性T細胞を抑制する。正常なT細胞数の減少とCD4陽性細胞の機能障害から、免疫抑制状態にあったと解することができる。その結果、CD8陽性T細胞の抑制が解除され、CADが発症したと考えられる。

おわりに

CADの機序として自己反応性T細胞が重要であることを示した。AIDSやATLといった

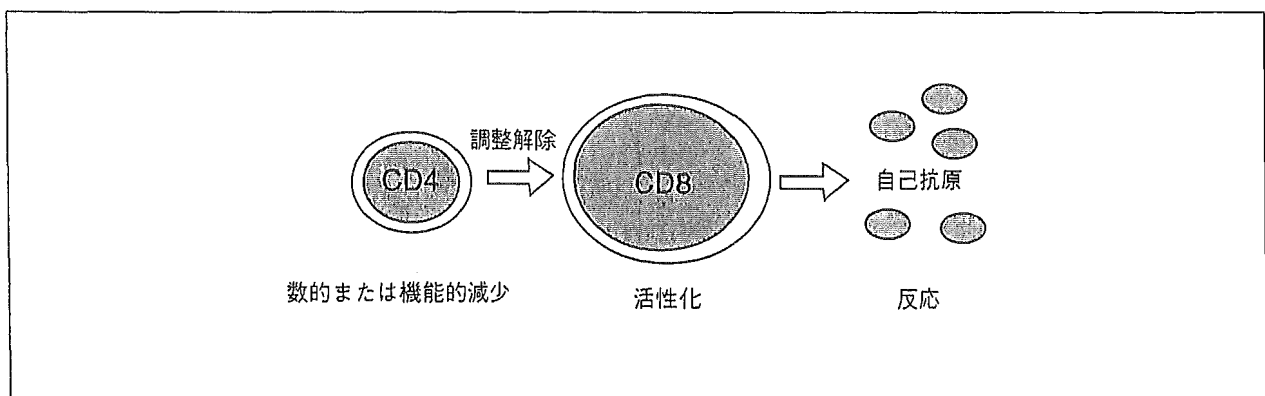


図5 CADの発症機序

免疫抑制状態では、CD4陽性T細胞が数的あるいは機能的に減少し、CD8陽性細胞傷害性T細胞が活性化されている。その結果、自己反応性T細胞の抑制が解除されCADを生じたものと考えられる(図5)。今後、こうした特殊なケースのみならず、免疫抑制状態、とくにregulatory T細胞やTh2細胞の不全状態が潜在するのかが注目される。

### 文 献

- 1) 戸倉 新樹：アレルギー・リウマチ膠原病の最新医療，初版，東京：先端医療技術研究所：82-88，2003.
- 2) Norris PG., *et al.*: Arch Dermatol. 126: 376-378, 1990.
- 3) Hawk JL., *et al.*: Br J Dermatol. 101: 24, 1979.
- 4) 上出 良一：最新皮膚科学大系16巻，第一版，東京：中山書店：323-328，2003.
- 5) 戸倉 新樹：皮膚免疫ハンドブック，改訂2版，東京：中外医学社：215-224，2005.
- 6) 戸倉 新樹：日皮会誌114：2027-2029，2004.
- 7) Ichikawa H., *et al.*: J Dermatol Sci. 9: 1-6, 1995.
- 8) Berger TG., *et al.*: Arch Dermatol. 130: 609-613, 1994.
- 9) Wong SN., *et al.*: Clin Exp Dermatol. 28: 265-268, 2003.
- 10) Sugita K., *et al.*: J Am Acad Dermatol. 52: S38-S40, 2005.
- 11) Shimauchi T., *et al.*: Clin Cancer Res. 11: 2427-2435, 2005.

<話題あれこれ>

### 第64回日本癌学会学術総会

日本癌学会は第64回日本癌学会学術総会を下記の要領で開催いたします

会 期：2005年9月14日(水)～16日(金)  
会 場：ロイトン札幌、北海道厚生年金会館、札幌市教育文化会館、  
札幌プリンスホテル 国際館パミール  
会 長：今井 浩三(札幌医科大学 学長)  
テーマ：より個別的な治療を目指して

#### 特別講演(抜粋)：

- 1 個別化治療の現状と展望
- 2 Epigenetically mediated gene silencing - a companion to genetic alterations in driving tumorigenesis
- 3 Genetic and epigenetic alterations in gastrointestinal cancer
- 4 P53を介する新規TGF $\beta$ シグナルの解明

#### 教育講演(抜粋)：

- 1 DNA複製障害とがん
- 2 染色体・クロマチン構造異常と発がん
- 3 遺伝子操作による発がんモデル動物開発

#### シンポジウム(抜粋)：

- 1 細胞周期とがん研究の新展開
- 2 浸潤・転移・血管新生研究の進歩
- 3 シグナル伝達研究とがん治療への応用

お問い合わせ：総会事務局 札幌医科大学第一内科 佐々木茂  
〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目  
TEL: 011-611-2111 (内線3211) FAX: 011-611-2282

※本誌バックナンバーも会場にて展売の予定です。お気軽にお立ち寄り下さい。

# Topics in Atopy

アトピーはいま

Vol.4 no.2  
June 2005

## 特集 [薬物アレルギーとその周辺]

編集委員 黒沢元博(特集責任)/岡本美孝/宮地良樹/森川昭廣

### TOPICS

薬物アレルギーとその周辺

### PICTORIAL ATOPY

目でみる薬疹  
—軽症型から重症型まで

### CLINICAL CONFERENCE

抗生剤・抗菌薬による  
光線過敏症

### REPORTAGE

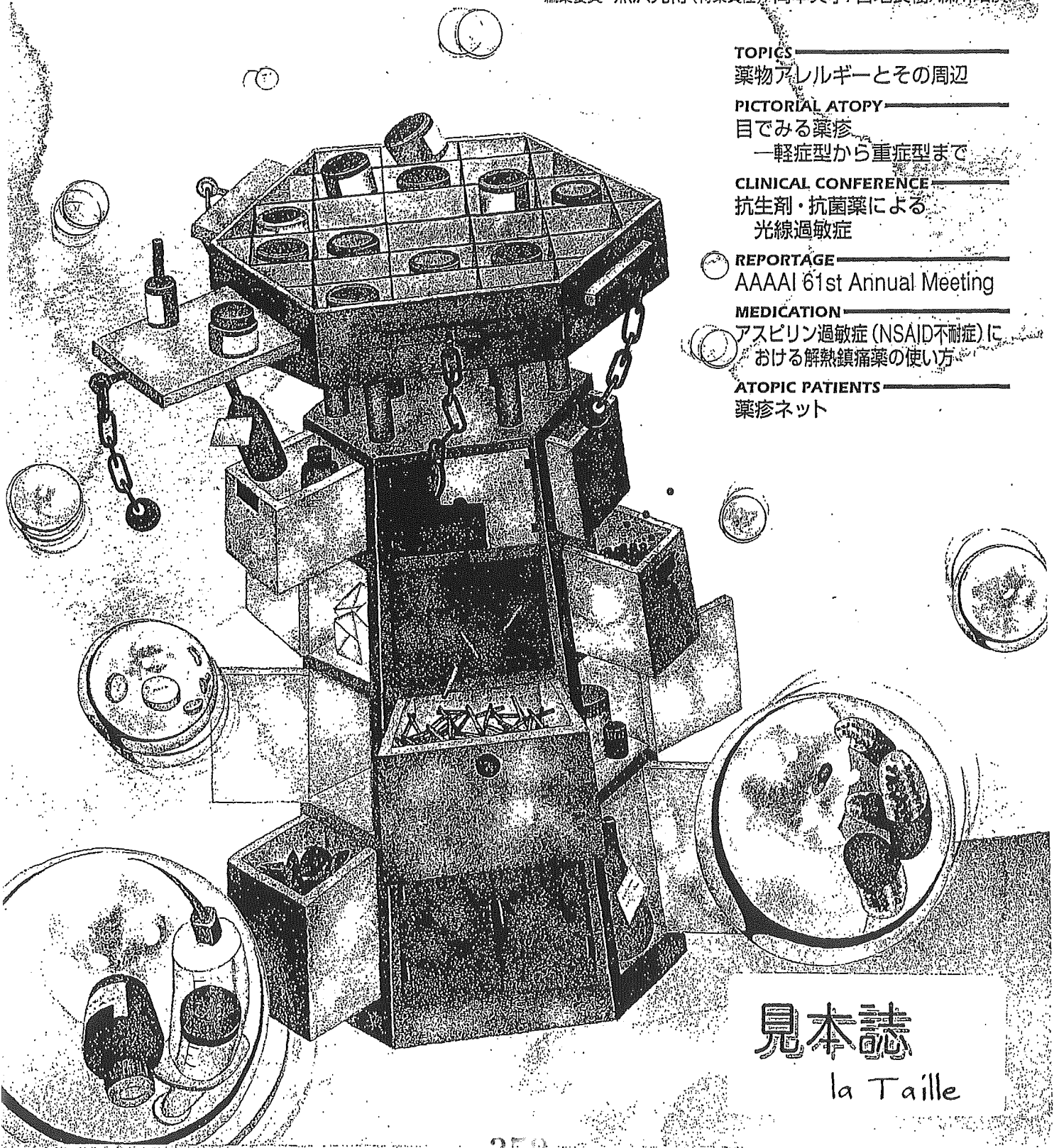
AAAAI 61st Annual Meeting

### MEDICATION

アスピリン過敏症(NSAID不耐症)に  
おける解熱鎮痛薬の使い方

### ATOPIC PATIENTS

薬疹ネット



見本誌

la Taille

# 抗生剤・抗菌薬による 光線過敏症

戸倉 新樹 (とくら よしき)  
産業医科大学皮膚科

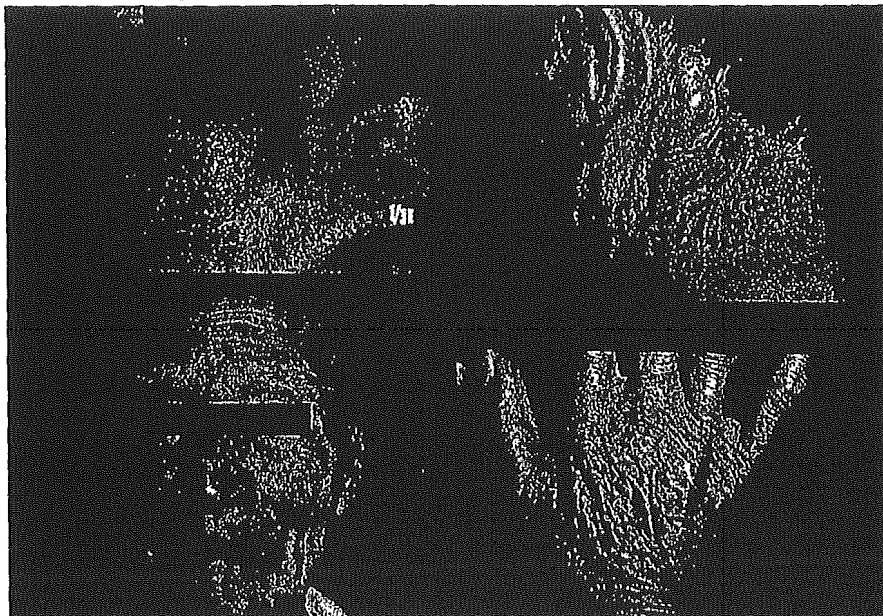


図1 薬剤性光線過敏症の臨床像

薬疹の中には薬剤投与だけでは皮膚炎を起こさず、光が当たって症状を起こすものがある。これを光線過敏型薬疹または薬剤性光線過敏症と

表1 薬剤性光線過敏症の原因薬剤  
(666例の薬剤性光線過敏症から)

順位	薬剤名	例数
1.	スバルフロキサシン	104
2.	ピロキシカム	85
3.	フレロキサシン	50
4.	アフロクアロン	37
5.	グリセオフルビン	35
6.	エノキサシン	33
7.	ロメフロキサシン	31
8.	テガフル	31
9.	アンピロキシカム	25
10.	チリンロール	22
17.	ドキシサイクリン	8

下線は抗生剤・抗菌薬

呼んでいる(図1)。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。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が、降圧薬、抗糖尿病薬、向精神薬、NSAID、抗高脂血症薬、抗腫瘍薬、筋弛緩薬は重要である。加えて抗生剤・抗菌薬によるものも頻度が高い。

1980~2002年での薬剤性光線過敏症666報告例において、頻度の高い原因薬剤10傑を表1に示す。半分の5薬剤は抗生剤・抗菌薬であり、とくにニューキノロン系抗菌薬は、他を圧している。スバルフロキサシンが他と比べ圧倒的に高く、フ

レロキサシン、エノキサシン、ロメフロキサシンも多くみられる。スバルフロキサシンが高頻度である理由は、光毒性機序であることによる。その他は光アレルギー機序で起きている。

グリセオフルビンの使用頻度は恐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である。本剤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、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。

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からといって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。

## Induction of keratinocyte apoptosis by photosensitizing chemicals plus UVA

Masako Kurita<sup>a</sup>, Takatoshi Shimauchi<sup>b,\*</sup>, Miwa Kobayashi<sup>b</sup>, Kenji Atarashi<sup>b</sup>, Koji Mori<sup>a</sup>,  
Yoshiki Tokura<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Occupational Health Training Center, University of Occupational and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

<sup>b</sup> Department of Dermatology, University of Occupational and Environmental Health 1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

\* Corresponding author: Takatoshi Shimauchi, MD, PhD, Department of Dermatology, University of Occupational and Environmental Health, Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

Tel: +93-691-7445

Fax: +93-691-0907

E-mail: t-shima@med.uoeh-u.ac.jp

Key words: Photosensitizing chemicals; Keratinocyte; Apoptosis; UVA

## Abstract

The capacity of photosensitizing chemicals with ultraviolet A light (UVA) to induce apoptosis is one of the methods to assess their phototoxic and potentially photoallergic properties, since apoptotic cells may be easily presented by antigen-presenting cells. We examined the photoaggravated ability to induce keratinocyte apoptosis of various chemicals that are known as causative agents of photocontact dermatitis and drug photosensitivity involving photoallergic and/or phototoxic mechanisms. HaCaT keratinocytes were incubated with 3, 3', 4', 5-tetrachlorosalicylanilide (TCSA), bithionol, diphenhydramine, chlorpromazine, 6-methylcoumarin, sparfloxacin, and enoxacin at  $10^{-7}$  to  $10^{-4}$  M and irradiated with UVA at  $4 \text{ J/cm}^2$ . Apoptosis and necrosis were evaluated by flow cytometric enumeration of annexin V<sup>+</sup> 7-AAD<sup>-</sup> and annexin V<sup>+</sup> 7-AAD<sup>+</sup> cells, respectively. The expression of apoptosis-related molecules, caspase-3 and poly (ADP-ribose) polymerase (PARP), was tested by flow cytometric and western blotting analyses. When compared to non-irradiated cells, significant apoptosis was found in TCSA, bithionol, chlorpromazine, sparfloxacin and enoxacin at  $10^{-4}$  or  $10^{-5}$  M, while necrosis occurred in most of these chemicals at  $10^{-4}$  M. Neither apoptosis nor necrosis was seen in diphenhydramine or 6-methylcoumarin. Caspase-3 and PARP were activated in HaCaT cells phototreated with TCSA or chlorpromazine. We suggest that our method is useful for *in vitro* assessment of not only phototoxicity but also photoallergenicity of chemicals.



## 1. Introduction

Among solar light-induced disorders, photosensitivity to exogenous agents is the most highly incident pathological condition and includes two diseases, photocontact dermatitis and drug photosensitivity [1]. The former disease is induced by skin application of a contactant and following exposure to ultraviolet light (UV) [2-5], while the latter is evoked by oral administration of a photosensitizing drug and subsequent exposure of the skin to UV [6-10]. In both diseases, the action spectrum is UVA in most cases, and UVB can exceptionally evoke the photosensitivity dermatitis [1,5,6].

Various chemicals have been reported to cause photocontact dermatitis. Historically, the use of halogenated salicylanilide and related compounds, especially 3,3',4',5-tetrachlorosalicylanilide (TCSA) [2] and bithionol [3], resulted in a large number of patients with this skin disease. More recent causative agents are cosmetic or sunscreen products such as 6-methylcoumarin, musk ambrette, benzophenone, and non-steroidal anti-inflammatory drugs [4]. Likewise, there have been various culprit drugs to evoke photosensitivity, including chlorpromazine, quinolones, such as sparfloxacin (SPFX) and enoxacin (ENX), piroxicam, afloqualone, and others [1,6,7].

Both phototoxic and photoallergic mechanisms exist in the pathophysiology of photosensitivity to exogenous agents. The phototoxicity is mediated by reactive oxygens, in particular singlet oxygen [11], while the photoallergenicity occurs as a consequence of immunological events, where the UV-induced formation of photoantigen triggers T cell responses [8-10]. Recently, the incidence of the photoallergic type is higher than that of the phototoxic one [1,6,7]. Our studies have suggested that the vast majority of clinically photoallergic chemicals are photohaptens that binds covalently to protein under exposure to UV [1,6,7,9].

In the photoallergic type of photocontact dermatitis and drug photosensitivity, culprit chemicals reach the epidermis directly from the outside [2-5] or indirectly from the inside by diffusion [7-10]. UVA irradiation induces photoconjugation of epidermal cells with photosensitive chemicals, and photoantigen-bearing epidermal Langerhans cells sensitize T cells in the draining lymph nodes [9-13]. When a given chemical has a strong phototoxicity, however, epidermal cells photomodified with the chemical lose viability, and the formed photoantigen on the damaged keratinocytes or Langerhans cells may be presented by other antigen-presenting cells, such as dermal macrophages or dendritic cells [13]. Since apoptotic cells are easily presented by dendritic cells

[14,15], the capacity of chemicals to evoke apoptosis may determine the feasibility of the sensitivity response. Thus, the apoptosis-inducing property of photosensitizing agents may be useful for evaluation of not only phototoxicity but also photoallergenicity.

In this study, we examined the ability to induce keratinocyte apoptosis of various chemicals that are known as causative agents of photocontact dermatitis or drug photosensitivity. Results suggest that highly photoallergic chemicals have an apoptosis-inducing activity in keratinocytes.

## **2. Materials and methods**

### *2.1. Cell culture and chemicals*

The immortalized human keratinocyte cell line HaCaT cells [16] were grown in Dulbecco's modified Eagles's medium (DMEM; Gibco BRL Life Technology, Gaithersburg, MD) supplemented with 10% heat-inactivated fetal calf serum, 100 units/ml penicillin, and 100  $\mu$ g/ml streptomycin, 1% L-glutamine (all from Gibco BRL) in an atmosphere of 5% CO<sub>2</sub> and air at 37 °C. Table 1 summarizes photosensitive chemicals used in this study.

### *2.2. UV light source*

As UVA source, black light (FL20SBLB, Toshiba Electric Co., Tokyo, Japan) emitting UVA ranging from 320 to 400 nm with a peak emission at 365 nm was used. With a UV radiometer (Topcom Co., Tokyo, Japan), the energy output of three 20-W tubes of black light at a distance of 20 cm was 2.7 mW/cm<sup>2</sup> at 365 nm and 0.17 mW/cm<sup>2</sup> at 305 nm. Through a culture plastic dish, UVB was cut as low as a negligible level. As a control of apoptosis-inducing irradiation, sunlamp (FL-20 bulbs, Toshiba Electric Co.) emitting broadband UVB ranging 280-340 nm with a peak emission at 305 nm was used. Through a culture dish, the irradiance by sunlamp corresponded to 0.33 mW/cm<sup>2</sup> at 305 nm.

### *2.3. Preparation of UVA-photomodified cells with chemicals and UVB-irradiated cells*

Chemicals were dissolved in 100 % ethanol and diluted into phosphate-buffered saline (PBS; pH 7.4). The final concentration of ethanol in culture was less than 1%. Semiconfluent HaCaT cells were obtained in 90 mm dishes (Corning Glass Works,

Corning, NY) by seeding the same number of cells in each experiment. After washing twice with 2 ml of PBS, they were incubated with 2 ml of PBS including  $10^{-7}$ - $10^{-4}$  M chemicals or PBS alone at 37 °C for 1 hr. After incubation, the cells were irradiated with UVA source with the dish laid on. UVA at 4 J/cm<sup>2</sup> had no effect on the viability of HaCaT cells. Control samples were kept in the dark under the same conditions. HaCaT cells irradiated with UVB at 60 mJ/cm<sup>2</sup> were used as positive control of apoptotic cells. After UVA or UVB irradiation, supernatants were removed and fresh medium was added, and the cells were cultured in a CO<sub>2</sub> incubator.

#### *2.4. Flow cytometric analyses of apoptotic and necrotic cells, and activation of caspase-3*

The phototreated or control cells were cultured for 12 hr, harvested by trypsinization, and collected by centrifugation at 300 g for 5 min at room temperature. Cells were washed with cold PBS and stained with annexin V-FITC apoptosis detection kit I (BD Biosciences, Pharmingen, San Diego, CA) according to the manufacturer's instructions. Cells positive for 7-amino-actinomycin D (7-AAD), annexin V-fluorescein isothiocyanate (FITC) or both were quantified by flow cytometry using a Becton Dickinson FACSCalibur (Becton Dickinson, Mountain View, CA).

Because caspase-3 is a key protease that is activated during the early stage of apoptosis [17], we also examined the positivity of active caspase-3 in the photomodified HaCaT cells by flow cytometry. As a positive control, HaCaT cells were also exposed to UVB at 60 mJ/cm<sup>2</sup>, and incubated for 12 hr. After washing with cold PBS, the treated or control cells were permeabilized, fixed, and stained with phycoerythrin (PE)-labelled active caspase-3 according to the manufacturer's instructions (BD Biosciences, Pharmingen). The positivity for active caspase-3 was analyzed by FACSCalibur.

#### *2.5. Western blotting*

Cells were lysed in a sample buffer (6.25 mM Tris HCl, pH 6.8, 5 % 2-mercaptoethanol, 2 % SDS, 20 % glycerol, and 0.005 % BPB) and incubated in boiling water at 90°C for 5 min. After incubation for 5 min on ice and centrifugation at 10,000 rpm, supernatants were applied to 7.5 % or 15 % SDS-PAGE at 35 V for 16 or 21 min, blotted to PVDF membranes and incubated with an antibody directed against intact/cleaved form poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) (all from BD Pharmingen)

for 1 hr at room temperature. Signals were detected by the use of protein detector Western blot kit BCIP/NBT System (KPL, Inc., Gaithersburg, USA). Loading of proteins to verify equivalent distribution of proteins in each well was confirmed by Coomassie brilliant blue staining (BIO-RAD Laboratories, Hercules, CA).

## 2.6. Statistical analyses

Welch's *t*-test or Student's *t*-test was employed to determine statistical differences between means. *P* values less than 0.05 were considered to be significant.

## 3. Results

### 3.1. Photoconjugation of HaCaT cells with TCSA

Fluorescent microscopy was employed to test whether TCSA was coupled to HaCaT cells after UVA irradiation, because TCSA has a fluorescent property and its presence is easily detectable under long-wave UV [12]. HaCaT cells, cultured in slide chambers, were incubated with in a TCSA solution at  $10^{-4}$  or  $10^{-5}$  M, and exposed to  $4 \text{ J/cm}^2$  UVA. After extensive washing, the cells were observed in a fluorescent microscopy under an exciter filter for FITC. The coupling of TCSA to HaCaT cells phototreated with  $10^{-4}$  M TCSA was ascertained by the presence of membrane and cytoplasmic fluorescence (Fig. 1A). The fluorescence was barely perceptible in the cells phototreated with  $10^{-5}$  M Fig. 1B). Cells that were incubated with TCSA without irradiation had virtually no fluorescence (Fig. 1C).

### 3.2. Induction of apoptosis and necrosis by photosensitizing chemicals and UVA

HaCaT cells were exposed to UVA at  $4 \text{ J/cm}^2$  in the presence or absence of each of seven photosensitizing chemicals. The induction of apoptosis and necrosis was measured 12 hr after treatment by flow cytometry. In the dot plot histogram, the lower right quadrant represents early apoptotic cells that are positive for only annexin V, and the upper right quadrant positive for both 7-AAD and annexin V shows the latest stage of apoptosis. The upper quadrants shows necrotic cells positive for 7-AAD. As represented by Fig. 2, HaCaT cells that were phototreated with TCSA at  $10^{-5}$  M underwent apoptosis, and cells phototreated with TCSA at a higher concentration of  $10^{-4}$  M exhibited necrosis.

Data obtained in the seven chemicals are summarized in Fig. 3. In the absence of