

最新皮膚科学大系

光線過敏型薬疹

戸倉 新樹

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易がりがあり、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年代後半はアフロキサ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

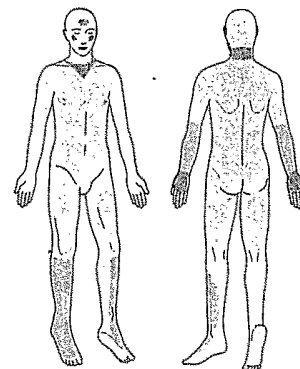


表1 代表的な光線過敏性内服薬剤

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、ノルフロキサシン、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	アフロキサロン
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、メチクラム
β遮断薬	チリンロール
抗ヒスタミン薬	メキタジン
トランキライザー	クロルプロマジン
抗てんかん薬	カルバマゼピン
糖尿病治療薬	トルブタミド
生薬	クローラ

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⁴⁾。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 (prohapten) であり、もう一つは光ハプテン (photohapten) 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 (prophotohapten) 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^{2,3)}。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^{1,5)}。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。

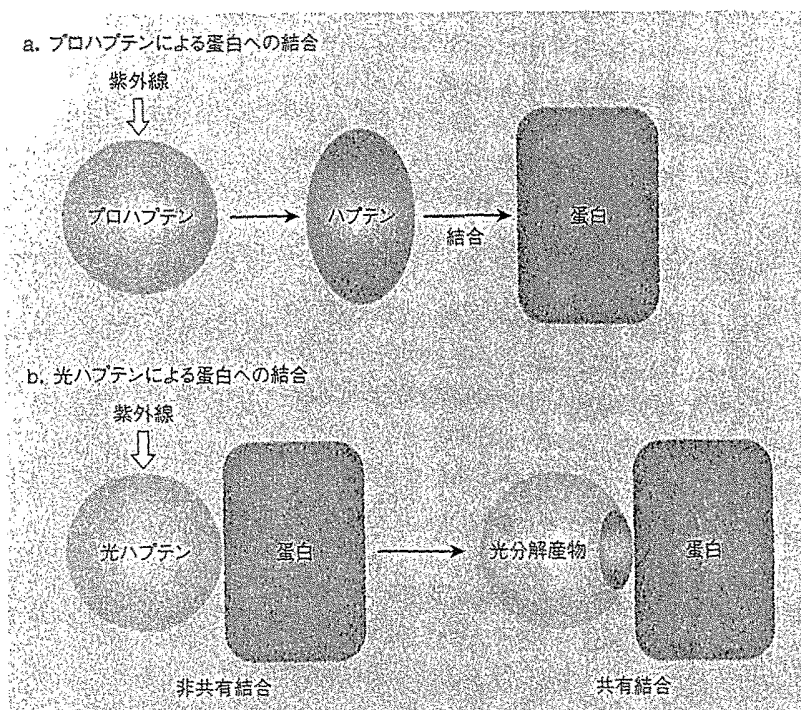


図1 プロハプテンと光ハプテン

● 光アレルギー性反応と光毒性反応とのかかわり

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。

● 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

● 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が^{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⁹⁾。

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⁹⁾。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。

● ピロキシカム

ピ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⁾。ピ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。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、光化学的にピ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。

● 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。

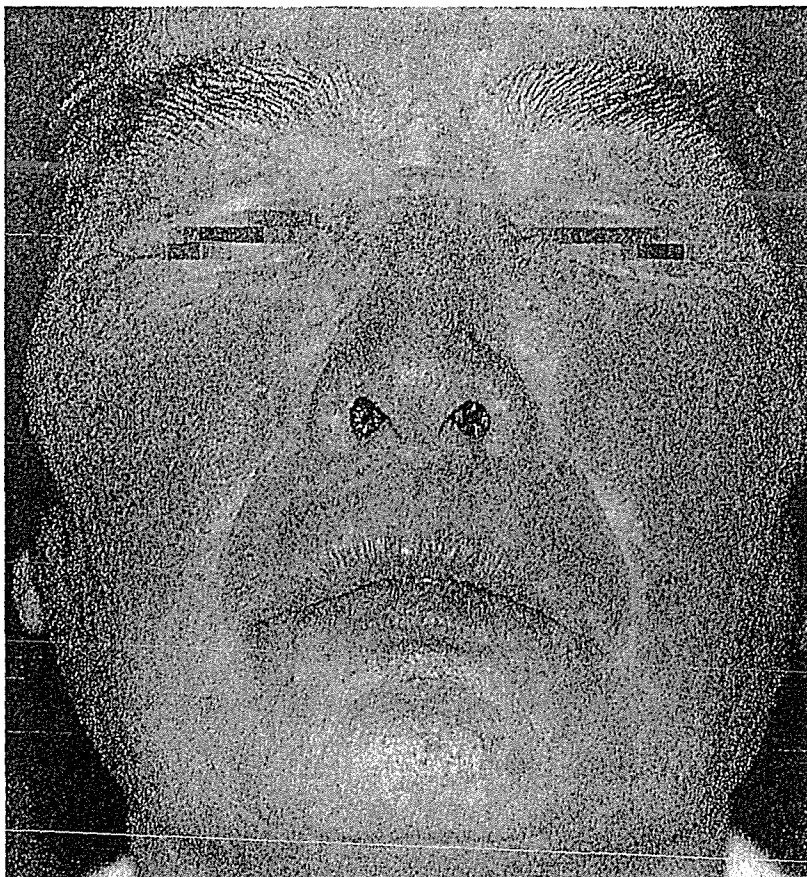


図2 トリクロルメチアジド
による光線過敏型薬疹
頬部の紅斑。

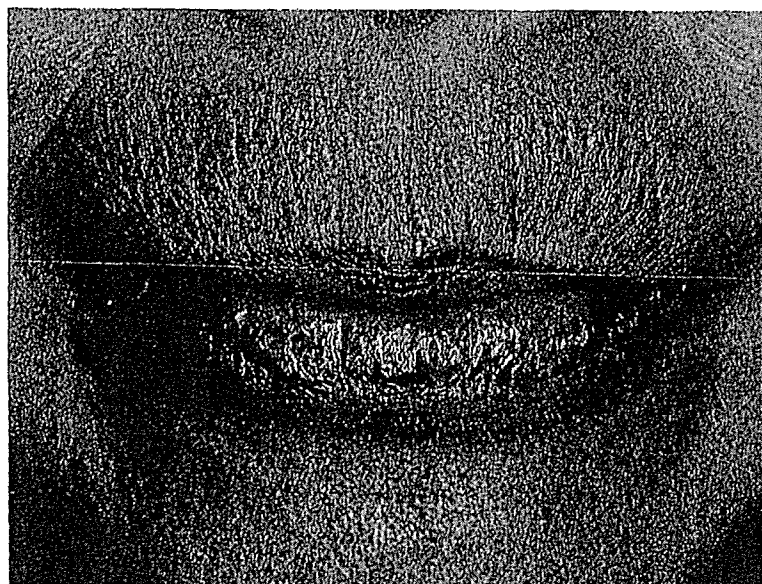


図3 スパルフロキサシン（ニューキノロン）による光線過敏型薬疹
下口唇の紅斑と鱗屑。



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。

●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。

●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)、項部 (図 5)、上胸部 V 領域 (図 6)、手背 (図 7) などの露光部位に局限し

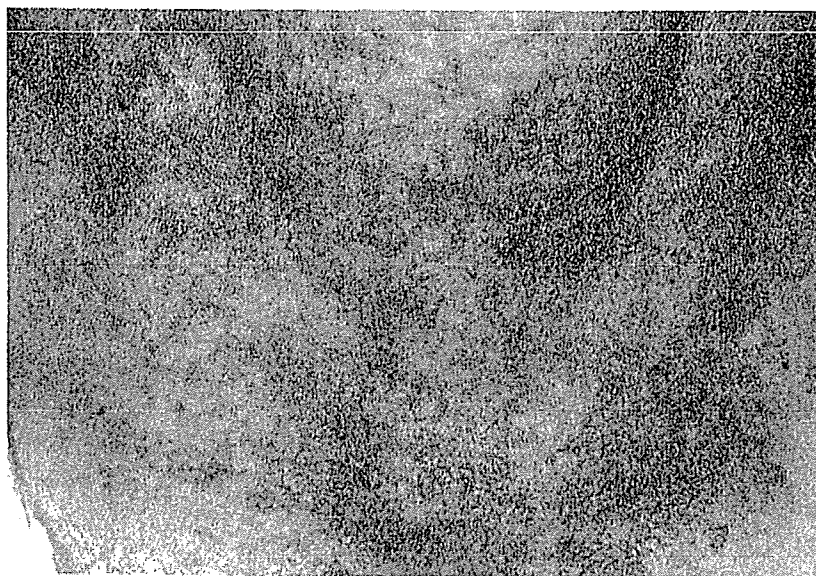


図6 トリクロルメチアジドによる光線過敏型薬疹
上胸部 V 領域の紅斑。

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

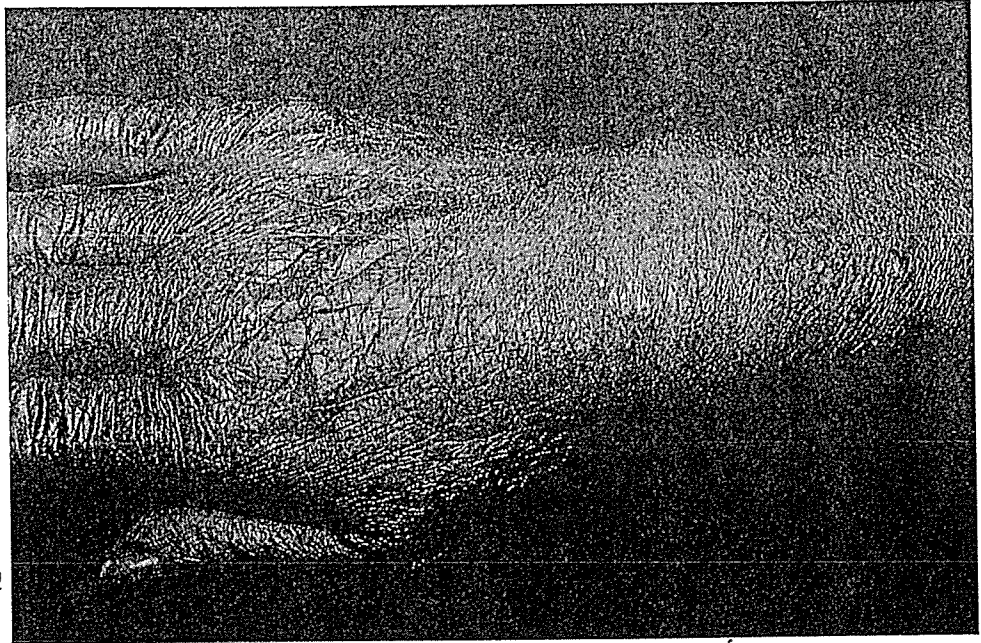


図7 アフロクエロンによる光線過敏型薬疹
手背から前腕の扁平苔癬様皮疹。

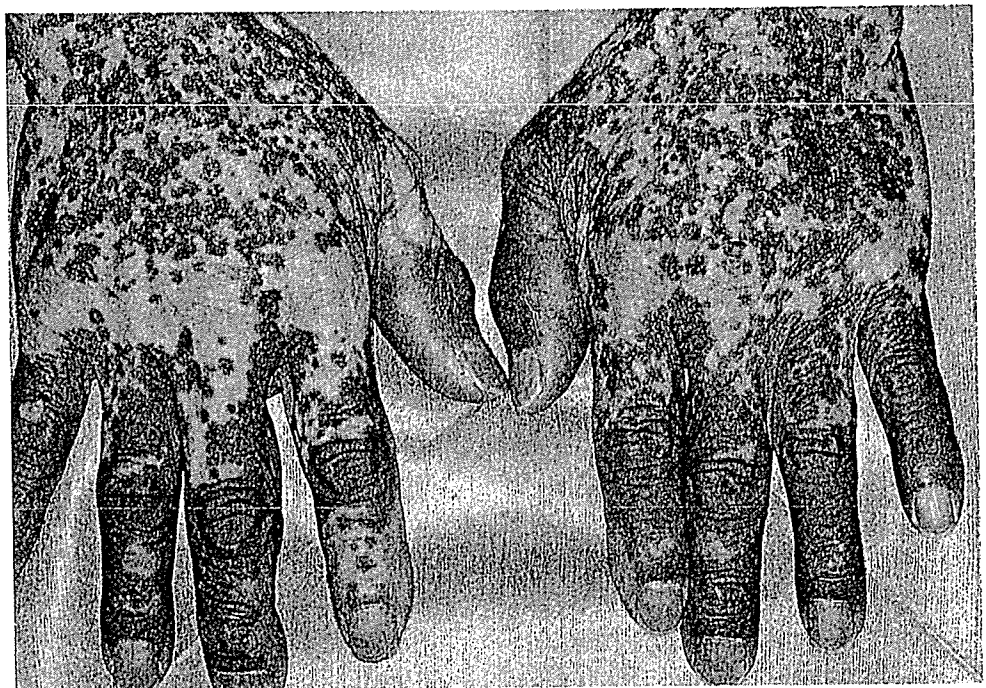


図8 白斑黒皮症
両手背の色素沈着と色素脱失。

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たことにある(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泡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、被験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験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、スパ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

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。

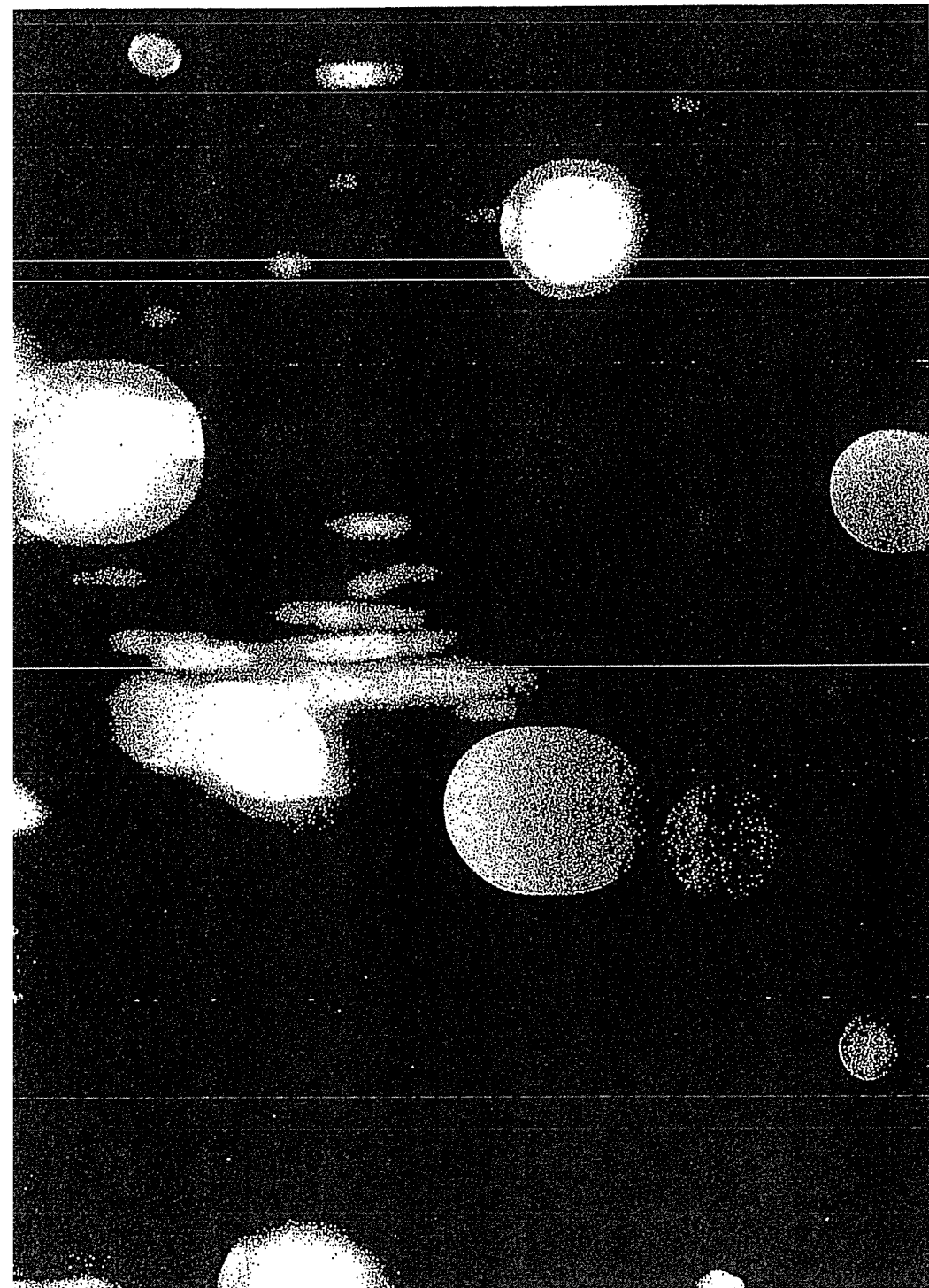
(戸倉新樹)

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.

Frontiers in Optical Science

光科学研究の 最前線



光化学療法

産業医科大学皮膚科学 戸倉新樹

1. 本研究分野の概要

光化学療法は、光感受性のある化学物質を投与した後、患部に光線を照射する治療である。

感受性物質にソラレン（とくに8-メトキシソラレン）を使う場合はPUVA療法と呼ばれ、同物質を内服または外用した後、UVAを照射する。適応疾患には、乾癬、掌蹠膿疱症、皮膚T細胞性リンパ腫などがある。これを体外循環として行うこともあり、体外循環光化学療法またはフォトフェレーシスと呼ばれている。適応疾患は、皮膚T細胞性リンパ腫をはじめとして移植片対宿主反応、各種自己免疫疾患などがある。

光線力学的療法(PDT)と呼ばれる治療には、光感受性物質にポルフィリン体が使われる。主に悪性腫瘍の治療に使われている。静注したポルフィリンが腫瘍内に選択的に取り込まれることを利用し、腫瘍にレーザーを照射して腫瘍細胞を傷害する。消化器、泌尿器、呼吸器、子宮、皮膚、眼などさまざまな癌に対して使われている。皮膚癌ではδアミノレブリン酸を直接皮膚に塗布し、同部に光照射を行うことによって、局所PDTが可能である。すでに前癌病変である日光角化症や表皮内癌であるBowen病に適応されている。

2. 本研究分野の現状と最近の進歩

ソラレンを用いたPUVA療法は、すでに世界的に広く行われ、一般皮膚科医も日常診療で使うまでになっている。体外循環PUVA療法は、米国、欧州では国が認可する治療となっており、血液悪性腫瘍や自己免疫疾患に適用されている。しかし我が国では認可されていない。

PDTはここ十数年間に飛躍的に行われるようになった。当初、一部の特殊な施設のみで行われていたが、現在その施設数がかかなり伸びている。ポルフィリン体の種類も増えつつあり、それぞれ目的に応じて使われている。ポルフィリン体を静脈投与した時の大きな問題として、全身皮膚の光線過敏状態が2~3週間続くことがあげられる。このために各施設は、遮光の徹底した病室を作らなければならない。もうひとつの問題は照射装置であり、高価なレーザーを容易に購入することができない点である。これらの問題をクリアした施設のみが治療を行っているのが現状である。

3. 本研究分野の将来性・応用

光化学療法は、新規の光感受性物質を使用することにより、新たなあるいはより明確な臨床効果を上げうる可能性を秘めている。現在、腫瘍細胞の破壊、栄養血管の破壊、腫瘍免疫の誘導が奏効機序の主要なものとなみなされている。これら3つのそれぞれによ

り特化した物質が見いだされれば、今後の研究開発に大きな展開をもたらさう。また照射装置について、現在のところ高価なレーザーか安価な波長域の広い光源が使われている。両者とも一長一短であり、経済面も含めた今後の装置開発が望まれる。光感受性物質としては、ソラレン、ポルフィリン体のほか、アクリジンオレンジなども試行されている。

皮膚局所に光感受性物質を塗布し光照射を行う局所 PDT は、現在のみならず将来的にも広く使われるようになろう。皮膚腫瘍の治療のみならず、炎症性皮膚疾患にも使われるようになっており、乾癬、ニキビ、イボなど広く応用されつつある。より一般的な普及には、安価なポルフィリン体、安価な光源の開発が必須である。

参考文献

- 室谷哲弥, 他: 日本臨床, 増刊 10, 62, 158-168 (2004).
中西京子, 他: 日本レーザー医学会誌, 24, 293-297 (2003).
奥仲哲弥, 加藤治文: 癌の臨床, 49, 1255-1261 (2003).
森脇真一, 他: 臨床皮膚科, 56, 112-117 (2002).
Tokura, Y.: J. Dermatol. Sci., 19, 114-122 (1999).

先端医療シリーズ 38 皮膚科

皮膚疾患の最新医療

編集主幹

信州大学医学部皮膚科学教授

斎田俊明

旭川医科大学医学部皮膚科学教授

飯塚一

編集委員

北海道大学大学院医学研究科皮膚科学教授

清水宏

金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教授

竹原和彦

九州大学大学院医学研究院皮膚科学教授

古江増隆

順天堂大学医学部皮膚科学教授

池田志孝

群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学教授

石川治

大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学助教授

玉井克人

 先端医療技術研究所

6. 眼皮膚白皮症の最新情報	鈴木民夫	195
6.1 はじめに		195
6.2 OCAを呈する疾患		195
6.3 日本人におけるOCAの特徴		197
6.4 おわりに		198

第10章 その他の非腫瘍性皮膚疾患

1. 乾癬の病態・病因論	照井 正	199
1.1 はじめに		199
1.2 乾癬の臨床		199
1.3 乾癬の病因		199
1.4 乾癬の治療とその作用機序		200
1.5 乾癬の病態		200
1.6 おわりに		202
2. Behçet病研究の最新情報	金子史男	203
2.1 はじめに		203
2.2 BDの皮膚粘膜症状		203
2.3 皮膚症状		204
2.4 診断		205
2.5 BDの治療		206
2.6 おわりに		207
3. 重症薬疹の病型・診断・治療	池澤善郎	208
3.1 はじめに		208
3.2 重症薬疹の病型		208
3.3 重症型薬疹の病態		209
3.4 重症薬疹におけるステロイド大量療法の有用性と問題点		211
3.5 重症型薬疹の治療指針(試案)		212
4. 男性型脱毛の病態と治療	板見 智、乾 重樹	213
4.1 はじめに		213
4.2 男性型脱毛の病態		213
4.3 多様な毛の男性ホルモン感受性		213
4.4 標的細胞における男性ホルモン作用機序		213
4.5 毛包における男性ホルモン標的細胞		214
4.6 毛成長の <i>in vitro</i> モデル		214
4.7 男性型脱毛の治療		215
4.8 おわりに		215

第11章 光線と皮膚

1. 光老化のメカニズム、治療、予防	川田 暁	217
1.1 光老化とは		217
1.2 光老化皮膚の臨床症状と病理組織学的特徴		217
1.3 光老化のメカニズム		217
1.4 光老化の治療		218
1.5 光老化の予防		219
1.6 近畿大学医学部皮膚科における取り組み		219
1.7 おわりに		219
2. 後天性光線過敏症の病態	戸倉新樹	221
2.1 はじめに		221
2.2 外因性光感受性物質による光線過敏症		221
2.3 光接触皮膚炎、薬剤性光線過敏症の病態		221
2.4 慢性光線性皮膚炎(CAD)の機序		223
3. 光発癌機構	久保宜明	225
3.1 はじめに		225
3.2 UVによる皮膚発癌作用		225
3.3 皮膚癌の発症機構		226

2. 後天性光線過敏症の病態

2.1 はじめに

光線過敏症は、太陽光線に当たった皮膚が赤くなるなどの異常な反応を起こす疾患の総称である。光線過敏症の原因は多種多様であり、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）、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り起こるもの（種痘様水疱症）、5) その他原因不明のもの（日光蕁麻疹、多形日光疹、慢性光線性皮膚炎〔chronic actinic dermatitis ; CAD〕）などに分けられる。

これらのうちで後天性のものは、ペラグラ、光接触皮膚炎、薬剤性光線過敏症、種痘様水疱症、日光蕁麻疹、多形日光疹、慢性光線性皮膚炎である。ペラグラは先天性の Hartnup 病と同じようにニコチン酸欠乏による代謝性疾患である。種痘様水疱症は、発症以前に慢性の EB ウイルス感染が存在することを土台とする疾患と考えられている。多形日光疹は我が国では小丘疹性日光疹という軽い光線過敏性疾患である。したがってここで論じようとする“後天性の光線過敏”を起こす疾患は、外因性光感受性物質による疾患（光接触皮膚炎、薬剤性光線過敏症）、慢性光線性皮膚炎が中心となる。ここでは外因性光感受性物質による疾患のメカニズムを述べ、加えて慢性光線性皮膚炎のメカニズムを推論したい。

2.2 外因性光感受性物質による光線過敏症

光線過敏を獲得する際に、明瞭な光線過敏性物質が存在する場合と、そうでない場合とがある。明瞭な物質が存在する場合には、光毒性機序によって生じるものと、光アレルギー性機序によって生じるものがある。臨床的には光アレルギー性による頻度の方が高くと考えられる。

通常のアレルギーには、薬疹、接触皮膚炎を代表とするように抗原物質が明瞭なものと、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹などのように必ずしもアレルギーを決定し得ないものがある。この事情はまさに光アレルギーについても同様であり、薬剤性光線過敏症、光接触皮膚炎は抗原となる光感受性物質が明らかであり、その他の疾患は明確でない^{1,2)}。

光アレルギーの1つの特殊性として、光がアレルギー症状発現に必須であるため、光が当たる臓器すなわち皮膚だけが病変形成の場となることがある。すなわち、光アレルギーの症状は皮膚炎のみである。別の見方をすれば光アレルギーはアレルギー獲得のメカニズムを比較的純粹に調べることのできるシステムということもできる。以後、外因性物質による光アレルギー、すなわち光接触皮膚炎、薬剤性光線過敏症のメカニズムをまず述べ、次いで慢性光線性皮膚炎の想定される病態を述べたい。

2.3 光接触皮膚炎、薬剤性光線過敏症の病態

光接触皮膚炎は抗原が皮膚に塗られて、紫外線が当たって発症する。薬剤性光線過敏症は抗原が薬剤という形で経口投与されて、紫外線が当たって発症する。

2.3.1 光接触皮膚炎

接触皮膚炎はある物質が皮膚に接触し、それによって生じる皮膚炎であり、俗にいう“かぶれ”である。皮膚炎が惹起されるのに、光を必要とするタイプのかぶれがあり、これを光接触皮膚炎と呼称している。すなわち、この“光かぶれ”ではある物質が接触した皮膚に太陽などの光が照射され、皮膚炎が生じる。

通常の接触皮膚炎に、一次刺激性（毒性機序）とアレルギー性（免疫学的機序）のものがあるように、光接触皮膚炎にも2つの型があり、それぞれ光毒性接触皮膚炎、光アレルギー性接触皮膚炎と呼んでいる。光毒性とは物質に紫外線が当たり、それによって活性酸素が発生し組織・細胞傷害をもたらすものである。細胞の構成成分別には、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。一方、光アレルギー性接触皮膚炎は光抗原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、T 細胞が媒介するものである。光アレルギー機序で起こる方が光毒性より頻度が高いと考えられる。

光接触皮膚炎の原因物質は多様である。歴史的には殺菌剤として使われたサリチルアニリド、特にハロゲン化サリチルアニリドが原因物質となり、TCSA が代表的なものであった。サリチルアニリドはソープ剤、シャンプーに含まれて過去広く使用された。香料であ

るムスクアンブレットによる患者も、一時期、主要な原因となった。日光から保護する目的で使用されるサンスクリーン剤は、皮肉なことに光接触皮膚炎の原因になり、現在でも時としてこうした患者をみかける。歴史的にはベンゾフェノンが有名であった。現在、このサンスクリーン剤以上に問題となっているのが、治療用の非ステロイド外用剤であり、特に湿布薬として使われるケトプロフェンや塗布薬としてのスプロフェンによるものが多い。

それぞれの光感受性物質が光毒性、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。TCSAは光アレルギー能が高いが、光毒性も強い。しかしそれぞれの物質において両性質の強さに偏重はあり、例えば光化学療法であるPUVA療法に使われるソラレンは、光毒性は強いが光アレルギー性反応は起こしにくい。光アレルギー性物質がアレルゲンすなわち抗原性を發揮するためには紫外線照射による構造の変化と蛋白との結合が必要であり、この変化に伴い多かれ少なかれ光毒性反応が起こる。したがって一般に光アレルギー性物質は光毒性も有している。しかし逆に光毒性物質が光アレルギーを惹起するとは限らない。

2.3.2 薬剤性光線過敏症

内服薬剤と紫外線照射によって起こる光線過敏症である。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。すなわち皮膚疹が起こるため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呼ぶ。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。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。年齢分布では60～

70代の高齢者に多い。

光毒性反応は日焼け（サンバーン）様発疹をとり、光アレルギー性の場合は、浮腫性紅斑、水疱、扁平苔癬様皮膚疹、白斑黒皮症などさまざまである。時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膚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アレルギー性反応が連続的に起こり得ることを推察させる。扁平苔癬様皮膚疹の性状は、紅斑ではあるが色が紫がかったことにある。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。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。原因である薬剤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。すでに完成してしまっている状態では難治である。

原因薬剤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アロンによる光線過敏症が多くみられたが、使用の低下に伴い頻度は減少した。古典的ではあるがピロキシカム、降圧利尿薬も頻度的に重要であり、5-FU、クロールプロマジン、トルブタミドなども併せ、現在でも原因となり得る光線過敏性薬剤である。グリセオフルビンは最近使用されなくなり、ほとんど同薬による光線過敏症をみない。チリソロール、メチ克蘭は最近10年以内に話題になった。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。

2.3.3 光抗原形成機序

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^{1,2)}。1つはプロハプテンであり、もう1つは光ハプテンという概念である（図11.2.1）。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、通常のアレルゲンのようになり、蛋白

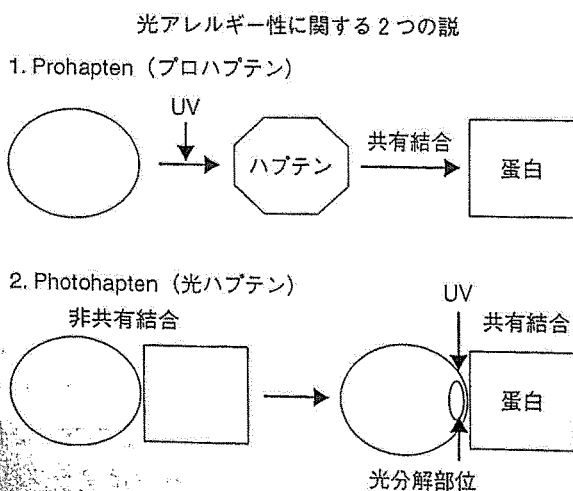


図 11.2.1 光抗原の生成機序

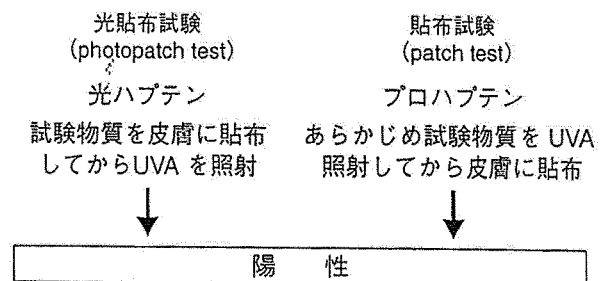


図 11.2.2 貼布試験、光貼布試験でのプロハプテンと光ハプテンの違い

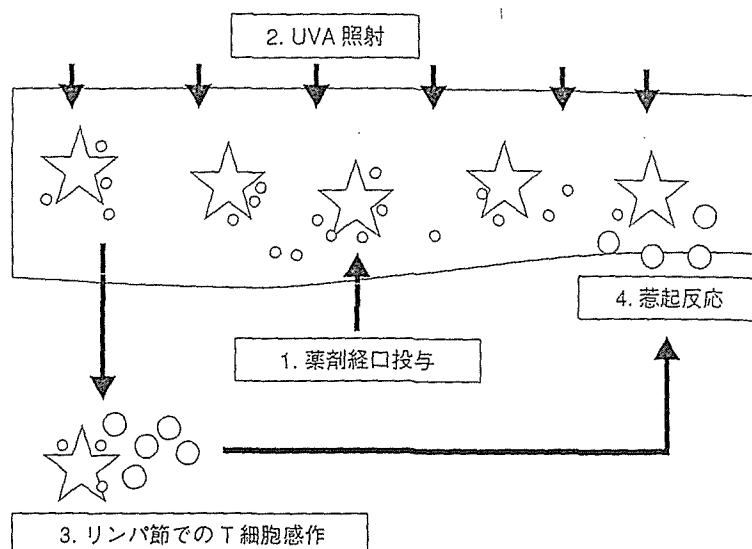


図 11.2.3 キノロン光線過敏症での光抗原提示機構

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。

多くの光抗原は光ハプテンとしての性格を持っている。したがって、当該物質が光線過敏症の原因になっているかを検証する時は、まず物質を皮膚に塗って置いて、そこに紫外線を当てる方法、すなわち光貼布試験を行う。またあらかじめ当該物質に紫外線を当てておいたものを通常の貼布試験に用いる方法がある。これはプロハプテンの証明方法であるが、この方法は通常とらない (図 11.2.2)。

2.3.4 光接触皮膚炎、薬剤性光線過敏症の免疫学的機序

ランゲルハンス細胞はプロフェッショナルな抗原提示細胞であり、通常の接触皮膚炎と同様に、光接触皮膚炎においても抗原提示細胞として働き、薬剤性光線過敏症においても光抗原を提示する細胞として機能している⁴⁵⁾ (図 11.2.3)。ランゲルハンス細胞による光抗原の提示において、光ハプテンがランゲルハンス細胞上の主要組織適合抗原複合体 (MHC) クラス II 分子あるいはクラス 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いったん取り込まれ、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 クラス II 分子と自己ペプチドとの複合体に光共有結合するとする実験結果を得ている⁴⁶⁾。こうして光アレルギー性物質は T 細胞を感作することになる。

2.4 慢性光線性皮膚炎 (CAD) の機序

CAD は、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患者がおり、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、光アレルゲンな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や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。

こうした光抗原なくして光線過敏が起こるようになる機序は未だ明瞭ではない。古典的には光感受性物質が微量に皮膚に残っている可能性がいわれてきた。しかしむしろ現在では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考えられている。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。しかし、そもそもその過敏症を引き起こした光抗原反応性 T 細胞と自己反応性 T 細胞にはどんな関係があるのかは未だ不明である。

もう 1 つ重要な臨床的観察がある。それは CAD が、

HIV 陽性患者に多く報告されていることである。CAD の病変組織には CD8 陽性 T 細胞が浸潤し、苔癬型組織反応を形成していることがしばしばある。一般に CD4 陽性細胞の中には、Th2 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。HIV 陽性者では CD4 陽性 T 細胞の数が減少するが、これが結果的に CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞を活性化させてしまい、CAD を誘導してしまうのかもしれない。成人 T 細胞性白血病に伴った CAD もある⁷⁾。この場合でも CD4 陽性 T 細胞の機能障害を下地として、CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞を活性化させてしまい、CAD を生じたと考えられる。

以上のように、CAD の発症には、自己反応性 T 細胞の抑制の解除が重要な因子となっているのであろう。

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、東京、75-82, 2004
- 2) 戸倉新樹：光アレルギーの基礎と臨床。日皮会誌 111: 1-12, 2001
- 3) Tokura Y, et al: Photohaptenic properties of fluoroquinolones. Photochem Photobiol 64: 838-844, 1996
- 4) Ohshima A, 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
- 5) Tokura Y, et al: Cross-reactivity in murine fluoroquinolone photoallergy: exclusive usage of TCR V β 13 by immune T cells that recognize fluoroquinolone-photomodified cells. J Immunol 160: 3719-3728, 1998
- 6) Tokura Y, et al: Quinolone-photoconjugated major histocompatibility complex class II-binding peptides with lysine are antigenic for T cells mediating murine quinolone photoallergy. J Invest Dermatol 117: 1206-1211, 2001
- 7) Sugita K, et al: Chronic actinic dermatitis associated with adult T-cell leukemia. J Am Acad Dermatol 52: S38-40, 2005

(戸倉新樹)

New Atlas: Malignant Lymphoma of the Skin

新・皮膚悪性リンパ腫 アトラス

編集▶ 瀧川雅浩
岩月啓氏
大島孝一
島田眞路
瀬戸山充
中村栄男

文光堂

4. 光化学療法

皮膚科

はじめに

菌状息肉症 (MF), Sézary 症候群 (SS) をはじめとする皮膚 T 細胞リンパ腫 cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) に対する光化学療法は, ソラレン psoralen を投与したのちに紫外線 A (UVA) を照射する PUVA 療法を基本として発展した. そののちにこれを体外循環で行う方法が開発され, 欧米では広く利用されるようになった. 現在では narrowband UVB 療法も広く行われつつある. 一方では他領域の固形腫瘍の治療として開発された光力学療法も応用されるようになり, 光を利用した方法も幅を広げつつある.

1. PUVA 療法

1) 概略

ソラレンの光毒性作用を利用して UVA 照射と組み合わせた治療である. ソラレンのなかでは 8-methoxypsoralen (8-MOP) が専ら使われる. PUVA 療法は皮膚科の基本的治療の 1 つであり, 乾癬, 掌蹠膿疱症, 尋常性白斑, アトピー性皮膚炎など種々の皮膚疾患に対して使用される. MF をはじめとする CTCL に対しても広く使われている.

2) 治療の実際

ソラレンを外用して同部に UVA を照射する外用 PUVA と, 同剤を内服して UVA 照射する内服 PUVA とに分けられる. 外用 PUVA での塗布薬にはクリームのものでローションのものがある. 浴用バスにソラレンを溶かし, その中に全身浸かる bath-PUVA とよばれる方法も行われる. 入院患者では隔日ないし週 4 日程度照射し, 外来通院では 1~2 週に 1 度行う.

ソラレンの光反応には個人差があるため, あらかじめ各患者の感受性を調べる. 背部に直径 1~2cm 程度のいくつかの穴の開いたアルミ紙を貼る. 外用 PUVA の場合は, 穴から覗いた皮膚にオクソラレン®を塗布し, 30 分後に 0.5, 1, 1.5, 2 分 (

~0.8J/cm²) と UVA を照射する. 内服 PUVA ならば, オクソラレン®内服 2 時間後に 10, 15, 20, 25 分 (4~10J/cm²) と照射する. 照射 48, 72 時間後に判定し, 紅斑のみられた最小量を MPD (minimal phototoxic dose) とする.

外用 PUVA では外用 30 分~1 時間後に, 内服 PUVA なら内服 2 時間後に UVA を照射する. 最初の照射量は 1/2 MPD とし, 数回ごとに 2 割程度照射量を増やしていく.

MF/SS における PUVA 療法の有効性は多くの報告で認められているが, その際 UVA の総量の目安をどの程度にするべきか問題となる. UVA の全照射量は, 浜松医大皮膚科で測定し得た 15 例の平均 (±SD) は 18.4 ± 10.4J/cm² (3~37J/cm²) であった¹⁾. SS に対しても行われるが, その効果は MF ほどではない. 照射前後の組織学的検討では, 浸潤リンパ球の数は 1/5 以下に減少しており, この程度の総量が紅斑期, 扁平浸潤期の MF 病変を治療するのに必要であると考えられる.

3) 適応条件

MF あるいは SS に対して行われ, MF/SS 以外の皮膚リンパ腫には通常行われない. MF の低リスク群 (扁平浸潤期まで) は PUVA 療法のよい適応期であり, 第一選択的に行われる. narrowband UVB が出現する前の 1995 年の統計では, 全 MF 患者の 84% に PUVA 療法が行われていた¹⁾.

4) 効果機序

PUVA 療法の最も明確に判明している分子的なターゲットは DNA である. 8-MOP は UVA 照射によりチミンに共有結合する. これを monoadduct とよぶ. この際, チミンの隣にアデニンがあるとより結合しやすい. UVA の照射量が高くなれば二本鎖 DNA の両チミンを橋渡しするように 8-MOP が結合する. これを crosslink とよぶ. すなわち, PUVA 療法は DNA 損傷をもたらす. この損傷は 20 時間で約半数が DNA 修復で除去される²⁾.

MF を念頭においた PUVA 療法のターゲット細