

図 8-18 成熟 B 細胞サブセットの表現型 マウスにおいて3つに分類できる B 細胞サブセットそれぞれの表現型 (細胞表面分子)を示す。CD1dは非古典的 MHC クラス I 分子であり、NKT 細胞に脂質抗原を提示する(8-3節参照)。CD21は補体受容体 CR2である。CD23は IgE が結合する低親和性 Fc 受容体、FcεRIIである。αMβ2 インテグリンについては、脾臓内の B1 細胞は発現しているが、脾臓内の B1 細胞は発現していないため“+または-”としてある。MZ:脾臓における辺縁帯, PC: 脾臓内と胸腺内

成熟 B 細胞サブセット			
B 細胞サブセット			
特性	B1	辺縁帯	濾胞
局在	PC	MZ	循環
多様性	低い	中程度	高い
表面分子			
IgM	+++	+++	+
IgD	+/-	+/-	+++
CD1d	-	+	-
CD21	+/-	+++	++
CD23	-	-	++
CD5	+または-	-	-
αMβ2 インテグリン (MAC-1)	+または-	-	-
CD9	+	+	-

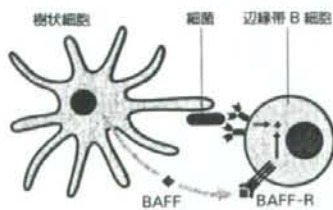
うな T 細胞非依存性抗体応答を主に担っている。この点に関して興味深いのは、辺縁帯 B 細胞は新生児期では数が少ないという事実である。ヒトの1~2年あるいはマウスの2~3週間の間でも十分な数には到達しない。これは、純粋な多糖体であるワクチンに対する抗体の応答性を得る際に見られる時間経過に似ている。幼児で抗体を誘導するのにこのように多糖体ワクチンが無効であるということから、近年結合型ワクチン (conjugate vaccine: コンジュゲートワクチンともいう)が開発されている。このワクチンは、細菌の荚膜多糖に、濾胞 B 細胞による T 細胞依存性抗体応答を効率よく起こすような免疫原性の外来タンパク質を結合させたものである。これらワクチンについては第 14 章で詳述する。

T 細胞非依存性抗体応答を起こすように、辺縁帯 B 細胞は T 細胞依存性抗体応答を起こすことができる。辺縁帯 B 細胞は Toll 様受容体 (TLR) を発現しており、TLR は辺縁帯 B 細胞の活性化に寄与しうる。BCR あるいは TLR と BCR の両方に抗原が結合すると B7 の発現が誘導され、辺縁帯 B 細胞は脾臓の T 細胞領域へと移動する。ここで同じ抗原を T 細胞が認識しない場合、T 細胞非依存性の IgM あるいは IgG3 応答が起こることになる。もしも同じ抗原に特異的な T 細胞が存在すると、辺縁帯 B 細胞は、クラススイッチした高親和性抗体を生じる活発な胚中心反応を起こすことはないものの、T 細胞依存性の幅広い IgG アイソタイプの産生を刺激し、いくつかの体細胞突然変異を起こすと考えられる。しかし、このような T 細胞との相互作用は、ペプチド-MHC 複合体によって活性化されたナイーブ T 細胞と B 細胞自身に B7 が発現することで起こる。この辺縁帯 B 細胞の活性化は、抗原による刺激の4時間以内に始まる。その一方で、濾胞 B 細胞の場合は、あらかじめ活性化された T 細胞によって活性化されるまで8時間を要する。

ほとんどの辺縁帯 B 細胞は、血中を巡る微小抗原に出会って3日以内に抗体を産生する形質細胞へと分化し、IgM を分泌する。これらの急激な反応性は、B1 細胞とメモリー B 細胞に似ている。そのため、B1 細胞と辺縁帯 B 細胞はナチュラルメモリー細胞と呼ばれている。

濾胞 B 細胞の反応よりも速い抗体応答を起こせるように、辺縁帯 B 細胞は2つの関連した方法によって胚中心反応に間接的に関与している。第一に、辺縁帯 B 細胞の産生した抗体は抗原に結合し、そして補体に結合する。すると C3b の付着が促され、これがプロセッシングされて C3d が生じ、免疫複合体に結合することで、補体のさらなる活性化が促進される。第二に、辺縁帯 B 細胞は補体受容体である CR2 (CD21; 辺縁帯 B 細胞が高発現している) を介して、血中の免疫複合体と結合する。この結合は、B 細胞を濾胞へと遊走させるのに十分である。そこでは、補体で覆われた免疫複合体が濾胞樹状細胞に捕捉される。濾胞樹状細胞は胚中心反応における抗原の選択に必須の細胞である。濾胞樹状細胞はこうして抗原を捕まえ、長時間細胞表面に提示する。そして、体細胞変異した濾胞 B 細胞と相互作用し、親和性の増大した B 細胞の選択を促進する。第二の方法において、辺縁帯 B 細胞は抗原特異的リンパ球というよりむしろ抗原提示細胞のようにふるまう。すなわち辺縁帯 B 細胞が、その BCR を使って免疫複合体内の抗原を認識する必要はなく、補体受容体を介して免疫複合体に結合することだけがこの反応に必要なのである。この方法では、辺縁帯 B 細胞の場所は血中の免疫複合体が辺縁帯 B 細胞と出会う場所である。したがって、辺縁帯 B 細胞の初期の局在がこの反応の鍵を握る。

図 8-19 辺縁帯 B 細胞の活性化における樹状細胞の役割 血中の細菌は好中球や未成熟樹状細胞によって素早く捕捉される。この樹状細胞は脾臓内で辺縁帯 B 細胞と接触し、BAFF や APRIL を分泌するとともに抗原を提示して B 細胞活性化を誘導する。このことは、辺縁帯 B 細胞が活性化するために必須である。初期の活性化のあとで、辺縁帯 B 細胞は T 細胞領域へと移動し、抗原の性質に応じて T 細胞依存性、非依存性の抗体応答を誘導する。



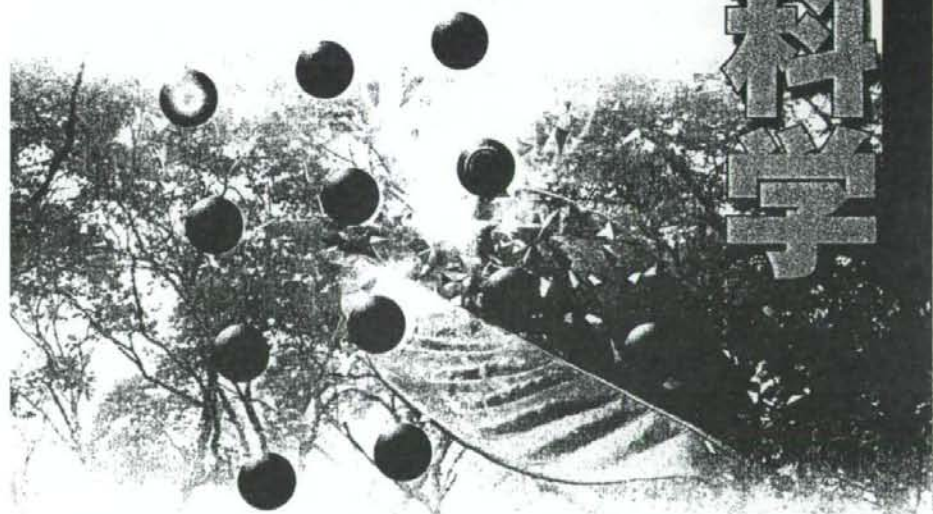
Dermatology Year Book 2008-2009

WHAT'S NEW in 皮膚科学

宮地良樹 編

京都大学大学院医学研究科皮膚科学教授

2008-2009



メディカルレビュー社

皮膚T細胞性リンパ腫とケモカイン受容体

戸倉新樹

What's
new?

皮膚悪性リンパ腫はT細胞性腫瘍が多い。菌状息肉症、セザリー(Sézary)症候群が東西の横網格であり、地域性はあるものの成人T細胞性白血病(ATL)の頻度も高い。一般にT細胞は種々のケモカイン受容体を発現しており、それぞれの受容体に親和性のあるケモカインが結合する。T細胞はケモカインの濃度勾配を遡るようにその産生細胞に向かって遊走する。腫瘍といえども皮膚T細胞性リンパ腫もケモカイン受容体を出してあり、ケモカイン産生細胞に向かって浸潤する。皮膚T細胞性リンパ腫において、浸潤の場を提供する重要な細胞はケラチノサイト(角化細胞)である。したがって腫瘍T細胞がどのケモカイン受容体を持ち、ケラチノサイトがどのケモカインを産生するかは重要なテーマである。最近、これに対して一定の結論が得られた。菌状息肉症では、病初期にTh1ケモカイン受容体を発現し、それがTh1とTh2の両方の受容体発現に変わり、最終的にはTh2ケモカイン受容体のみを発現に変化する。またATLでは、Th2細胞や制御性T細胞(regulatory T細胞)の発現するCCR4の発現が強く認められる。

菌状息肉症やSézary症候群の悪性T細胞はTh2細胞由来といわれてきた。実際、Sézary症候群のほとんどの例において、サイトカイン産生パターンはTh2細胞と同じである。一方では、当初、菌状息肉症はTh1細胞由来であるとの報告もみた。しかしこの解析は、腫瘍の免疫学的監視機構にかかわる正常のT細胞を拾った結果とも理解された。こうした論争に新たな考える糸口を与えたのがケモカイン受容体の発現である。

表1に示すように、Th1細胞はCXCR3というケモカイン受容体を発現し、Th2細胞はCCR4という受容体を有する。これを頼りに菌状息肉症の皮膚浸潤細胞が検討された。当初、CCR4を発現しているであろうと目されたが、実際には病期によって異なることが判明した。すなわち病初期ではむしろCXCR3の発現が主であり、正常T細胞のみならず腫瘍細胞も表出する¹⁾。扁平浸潤期にはCXCR3とCCR4の両者の発現が腫瘍細胞にみられ²⁾、腫瘍期にはCCR4のみの発現に変化する³⁾。こうしたケモカイン受容体発現から類推すると、菌状息肉症はTh1細胞からTh2細胞に変わっていく可能性を示唆する。そうであるならば、ケラチノサイトの産生するケモカインは、当初Th1ケモカインであるIP-10やMigが病態形成にかかわり、のちにTh2ケモカインが意味をもってくることになる。もう一歩進んだ見方をしよう。腫瘍期では表皮向性がなくなることを考慮すると、ケラチノサイト由来のケモカインのなかではTh1ケモカインのみが腫瘍細胞の遊走にかかわっていることになる。

CCR4はTh2細胞のみならず制御性T細胞にも発現をみる。Sézary症候群で

Essence

図1 ケラチノサイトの産生するケモカインと、その受容体をもち引き寄せられる細胞

ケモカイン	受容体	引き寄せられる細胞
Mig/CXC9	CXCR3	Th1 細胞
IP-10/CXCL10	CXCR3	Th1 細胞
I-TAC/CXCL11	CXCR3	Th1 細胞
MDC/CCL22	CCR4	Th2 細胞
TARC/CCL17*	CCR4	Th2 細胞
RANTES/CCL5	CCR1, CCR3, CCR5	好酸球, T 細胞, 線維芽細胞
CTACK/CCL27	CCR10	皮膚ホーミング・メモリーT 細胞
LARC/MIP-3 α /CCL20	CCR6	メモリーT細胞, 単球, 未熟DC, LC
MCP-1/CCL2	CCR2	単球, DC 前駆細胞
IL-8/CXCL8	CXCR2	好中球
GRO α /MGSa	CXCR2	好中球
I-309/CCL1	CCR8	Th2 細胞, LC前駆細胞

* : 培養正常ヒトケラチノサイトは産生しない。

は、少なくとも白血化細胞は CCR4 を発現する。これは Th2 細胞であることを意味するとともに、制御性 T 細胞であることの可能性も残す。事実、ある種の解析では、Sézary 症候群の腫瘍細胞は制御性 T 細胞の性格をもつとの報告もなされている³⁾。

Sézary 症候群以上に制御性 T 細胞に近いのは ATL である。ATL では CCR4 の発現が強く認められる⁴⁾。すべての症例ではないが、ATL は FoxP3, CTLA-4 あるいは GITR といった制御性 T 細胞に特徴的なマーカーを表現する。しかし機能的にはすべての症例が制御性機能を有するわけではなく、むしろ“疲れた(exhausted)”細胞状態にある⁵⁾。

Why important?

皮膚T細胞性リンパ腫においてケモカイン受容体に光を当てることは3つの点で重要である。1つめは、ケラチノサイトが産生するケモカインに引かれて皮膚に浸潤するののかという機序を解明することにある。2つめは、ケモカイン受容体の発現がその細胞の由来、すなわち Th1 細胞, Th2 細胞, そして制御性 T 細胞のどれに属するかを占うことができることにある。そして3つめは、治療に応用できることであり、実際、抗 CCR4 抗体が ATL の治療薬として試みられつつある。

References:

- 1) Yagi H, Seo N, Ohshima et al: *Am J Surg Pathol* 30: 1111-1119, 2006
- 2) Shimauchi T, Kabashima K, Tokura Y: *J Am Acad Dermatol* 54: 1109-1111, 2006
- 3) Berger CL, Tigelaar R, Cohen J et al: *Blood* 105: 1640-1647, 2005
- 4) Shimauchi T, Imai S, Hino R, Tokura Y: *Clin Cancer Res* 11: 2427-2435, 2005
- 5) Shimauchi T, Kabashima K, Nakashima D et al: *Int J Cancer* (in press)

ホワッツ ニュー イン ヒ フ カ ガ
WHAT'S NEW in 皮膚科学 2008-2009 定価 本体3800円(税別)

2007年12月31日 第1版第1刷発行©

編集者 みやちよしき
宮地良樹
発行者 松岡光明
発行所 株式会社メディカルレビュー社

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 イトーピア湯島ビル
電話/03-3835-3041#0

編集部 電話/03-3835-3043 FAX/03-3835-3040

✉ editor-3@m-review.co.jp

販売部 電話/03-3835-3049 FAX/03-3835-3075

✉ sales@m-review.co.jp

〒541-0045 大阪市中央区道修町1-5-18 朝日生命道修町ビル

電話/06-6223-1468#0 振替 大阪6-307302

<http://www.m-review.co.jp>

印刷・製本/株式会社廣濟堂

用紙/株式会社廣濟堂

本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込みおよび送信(送信可能化権を含む)・上映・譲渡に関する許諾権は㈱メディカルレビュー社が保有しています。

【注】©日本著作出版権管理システム委託出版物

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に㈱日本著作出版権管理システム(電話03-3817-5670)の許諾を得てください。

乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN 978-4-7792-0208-7 C3047

皮膚科診療最前線シリーズ

The Forefront of Dermatology

スキンケア

最前線

編集

宮地良樹

京都大学大学院医学研究科皮膚科学教授

メディカルレビュー社

とっておきの
スキンケア情報

光アレルギーとは？

○光アレルギーという用語の由来

光アレルギーという言葉は魅力的である。皮膚科医以外の医者なら、光とアレルギーが結びつくのかと、不思議に思うであろう。光量子という物理的な刺激がアレルギーを起こすからである。英語の photoallergy という造語が定着し、光アレルギーも市民権を獲得した。

○光線過敏症での光アレルギーの位置

われわれが日常生活で浴びている光の多くは太陽光である。室内作業が多い人は蛍光灯に曝され、作業現場で働く人は火花に曝され、夜遊びの多い人はネオンに曝されているかもしれないが、照射量からすれば太陽光を上回るものはない。太陽光を浴びると普通の健康人でもサンバーン、サンタンという皮膚反応を示す。しかし病的な皮膚反応を示すことがあり、光線過敏症と総称する。光線過敏症の原因は、遺伝子異常から外因性の光感受性物質によるものまで、多種多様である(表1)。光線過敏症のなかで免疫・アレルギー性反応によって起こるものを光アレルギーと呼んでいる。

○光アレルギーと光毒性

光アレルギー性という用語は光毒性に対する言葉でもある。外来光感受性物質が光線過敏症を起こすとき、活性酸素(一重項酸素によるⅡ型反応が多い)によるものを光毒性と呼称し、免疫担当細胞の連鎖による反応を光アレルギーと呼んだ。今となっては、活性酸素による反応と免疫反応を対比させた呼び名は、二律背反的ではないことがわかっている。最初に光毒性の反応が起こって、その後、光アレルギー反応が起こることもある。また光アレルギー性物質の多くは光毒性物質でもある。

○光アレルギーに属する疾患

表1に下線で示したように、われわれが光アレルギーと呼んでいる疾患は4つある。外因性物質による光接触皮膚炎(「光かぶれ」)と薬剤性光線過敏症には、光毒性機序によるものと光アレルギー性機序によるものがある。したがって、これら2疾患のすべてが光アレルギーではないが、現在われわれが診る多くの症例は光アレルギー性によるものである。一般のアレルギー性疾患と同様に、外因性物質が明確に存在する光アレルギーと存在しない光アレルギーとがある(表2)。前者は光接触皮膚炎と薬剤性光線過敏症、後者は慢性光線性皮膚炎(chronic actinic dermatitis ; CAD)と日光蕁麻疹である。

表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 光接触皮膚炎“光かぶれ”：軽皮 薬剤性光線過敏症(光線過敏型薬疹)：程口
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	I型アレルギー反応またはヒスタミン産生増強 日光蕁麻疹
5	EBウイルスの関連するT細胞反応 種痘様水疱症
6	自己免疫機序 慢性光線性皮膚炎(CAD)
7	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
8	日光により増悪しない誘発されるもの エリテマトーデス
9	原因不明 多形日光疹

下線は光アレルギー性疾患(少なくとも一部を含む)を示す。

表2 光アレルギーの分類

1	外因性光感受性物質がある光アレルギー 光接触皮膚炎 薬剤性光線過敏症
2	外因性光感受性物質がない光アレルギー 慢性光線性皮膚炎(CAD) 一部の日光蕁麻疹

示唆されている。

日光蕁麻疹は少なくとも一部はI型アレルギー機序で起こるものと考えられている。日本人では可視光線が作用波長になっていることが特徴的である。

(産業医科大学皮膚科学 戸倉新樹)

光接触皮膚炎は外来性物質が接触した部位に紫外線(ほとんどの場合UVA)が当たり、発症する。現在の原因物質としては、ケトプロフェン、スプロフェンを代表とする非ステロイド系消炎鎮痛薬と、サンスクリーン製剤である。

薬剤性光線過敏症は内服した薬剤が皮膚に到達し、そこにUVAが照射され発症する皮膚炎である。原因薬には、ニューキノロン、降圧薬をはじめとして多くのものがある。

CADは、従来 actinic reticuloid や persistent light reaction と呼ばれていた原因不明の慢性に続く光線過敏性皮膚炎をまとめた疾患名である。通常UVAとUVBを作用波長とし、さらに可視光線に反応する例もある。HIV陽性患者やATL患者に発症することが知られており、光によって修飾された自己蛋白に対するCD8陽性T細胞の反応の可能性が

Essence

光アレルギーは光線過敏症のひとつであり、光毒性に対する言葉でもある。光アレルギーに属する疾患には、光接触皮膚炎、薬剤性光線過敏症、慢性光線性皮膚炎、日光蕁麻疹がある。

皮膚科

サブスペシャリティーシリーズ

『主編集▶

森田明理 [名古屋市立大学教授]

『副編集▶

宮地良樹 [京都大学教授]

青水 宏 [北海道大学教授]

1冊でわかる 光皮膚科

皮膚科医に必須のPhotodermatology

文光堂

薬剤性光線過敏症

産業医科大学皮膚科学 戸倉 新樹

キーワード

光線過敏症, 薬剤, UVA, 光アレルギー

ここで覚えてほしいポイント

- 薬剤性光線過敏症は、薬剤内服と日光照射により露光部皮膚に発症する。
- 本疾患は60～70歳代の高齢者に多い。
- 原因薬剤は多種多様であるが、頻度が高い薬剤があり被疑薬の目安になる。
- 作用波長はほとんどの場合、UVAである。
- 光毒性機序と光アレルギー性機序があり、頻度としては後者の方が多い。光アレルギーは薬剤の光ハプテンとしての性格により発症する。
- 薬剤再投与とUVA照射による内服照射試験や、薬剤塗布とUVA照射による光貼布試験で診断する。
- 長期間、薬剤性光線過敏症を起し続けると白斑黒皮症になることもあり、原因薬剤は速やかに中止すべきである。

1 薬剤は成人の光線過敏症では最も多い原因

光線過敏症は種々多様な原因で起こるが、内服薬剤によるものは成人の光線過敏症患者の中で最も頻度が高い。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、光線過敏型薬疹とも呼ばれる。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。機序により光毒性、光アレルギー性の2つに分けられるが現在は後者が多い。

年齢分布は、60歳代が最も多く、次に70歳代

である。若年者ほど頻度は低い。中年から高齢者の疾患といえることができる。

2 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。老人ではいつ日光に曝されたかははっきりしないことも多い。皮疹の分布は露光部位である顔面(図1)、口唇とくに下口唇、耳介、項部(図2)、上胸部V領域、手背(図3,4)などである。半袖、半ズボンで日光に曝露された時には、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、光アレルギー性の場合には、浮腫性紅斑、水疱、扁平苔癬様皮疹(図3)、白斑黒皮症(図4)などさまざまである。とき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。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うることを推察させる。

注意! ①

扁平苔癬様皮疹は紅斑ではあるが紫色であり、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むずかしい。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(図4)。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く、完成してしまっている状態では難治である。

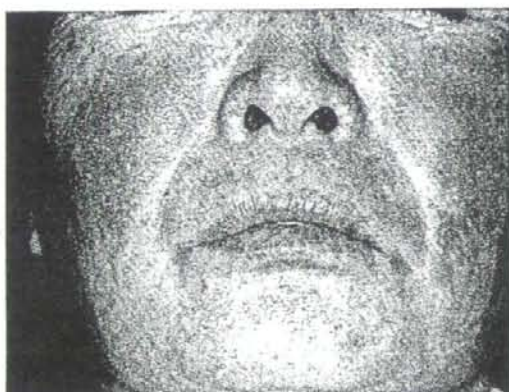


図1 薬剤性光線過敏症：顔の臨床像



図2 薬剤性光線過敏症：項部の臨床像



図3 薬剤性光線過敏症：手背から前腕の臨床像(扁平苔癬型)

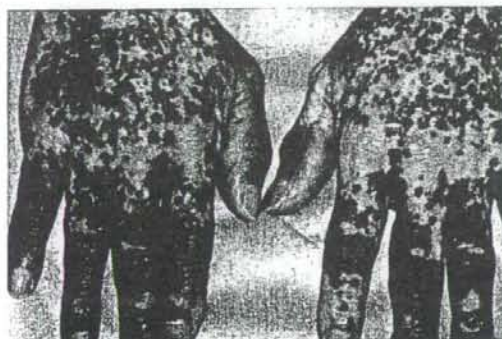


図4 薬剤性光線過敏症：手背の白斑黒皮症

3 原因薬剤

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、表1に代表的な薬剤を示す。

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。例えば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⁾、使用の低下に伴い頻度は減少した。グリセオフルビンも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。その頻度はおのお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、エノキサシン、フレロキサシン、ロメフロキサシンの報告も

比較的多くみられる²⁾。

☆

光線過敏症を起こしやすい薬剤は以下である。スバルフロキサシン、ピロキシカム、フレロキサシン、アフロキサロン、グリセオフルビン、エノキサシン、ロメフロキサシン、テガフル・テガフルウラシル、アンピロキシカム、チリソロール。

4 病理所見

病理組織学的に、真皮上層の浮腫と真皮上層のリンパ球浸潤を中心とする非特異的な炎症が一般的である。しかし、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も多くみられる。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る。

5 発生機序

① 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、光毒性反応と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、初回日暴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機序で起こっていることが多い³⁾。光アレルギー性物質は光毒性をも併せ持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。

豆知識 ①

光線過敏症を起こす波長を作用波長という。薬剤性光線過敏症を起こす作用波長は紫外線領域にあり、特に長波長紫外線(UVA)が重要である。しかしスルファニルアミド、ラニチジンなどごく一部の薬剤では中波長紫外線(UVB)が作用波長のことがある。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、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、

表1 代表的な光線過敏性内服薬剤

抗菌薬	ニューキノロン剤(スバルフロキサシン、エノキサシン、フレロキサシン、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、トスフロキサシン)、ドキシサイクリン、サラソルスファピリジン、イソニアジド
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、チアプロフェン、ザルトプロフェン
抗真菌薬	グリセオフルビン
抗癌薬	テガフル、テガフルウラシル、フルオロウラシル、フルタミド、ダカルバジン
降圧利尿薬	フロセミド、ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド、クロルチアジド、クロフェナミド、メチクロチアジド、メチクラン
β -遮断薬	チリソロール
Ca遮断薬	ジルチアゼム、ニフェジピン
抗脂血症薬	シンバスタチン、プロバスタチン
循環改善薬	ニカルジピン、アンプロキソル
抗ヒスタミン薬	メキタジン、プロメタジン、シプロヘパタジン
トランキライザー	クロールプロマジン
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
麻酔薬	ジブカイン
ビタミン	ピリドキシン
生薬	クロレラ、ドクダミ、センノシド

光アレルギー反応では、作用波長は吸収波長より長波長域にずれる。

② 光毒性機序

薬剤による光毒性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。

⑧ 光アレルギー性機序

紫外線的作用による抗原性の獲得については2つの説がある。ひとつはプロハプテン(prohaptent)であり、もうひとつは光ハプテン(photohaptent)という考えである(図5)。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。

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^{7,8)}。

豆知識 ②

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^{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。ニューキノロ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⁶⁾。

6 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。通

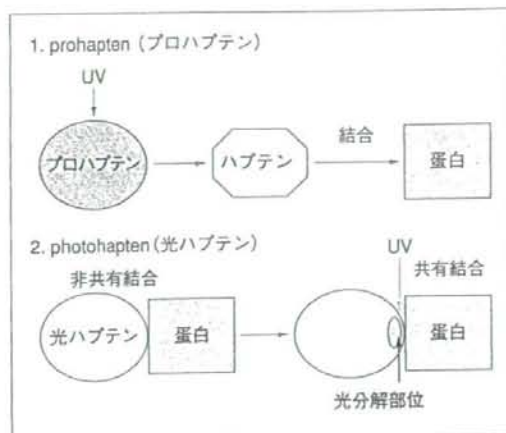


図5 光アレルギーに関する2つの説

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0.5～2J/cm²照射する。

② 光貼布試験(フォトパッチテスト)(137頁参照)

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、照射24時間、48時間後に判定する。剥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。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。

注意! ②

光貼付試験の代わりに、薬剤溶液をあらかじめUVA照射しておき、それを貼布する方法もある。しかしこれはプロハプテン能をみる方法

である。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主にみていることになる。

7 代表的薬剤の特徴

① ニューキノロン

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^{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、光アレルギー反応である。しかしスバルフロキサシンは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⁾。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もっている。

豆知識 ③

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⁶⁾。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、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。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。

③ 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線過敏性皮膚炎は起こさず、光爪甲剥離の報告しかない。

④ 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。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を有しさらには光ハプテンである可能性は残る。フルタミドの光貼布が陽性である観察もなされており、代謝産物が表皮中でできるか注目される。

文献

- 1) Tokura, Y et al : Photochem Photobiol 60 : 262, 1994
- 2) Tokura, Y : J Dermatol Sci 18 : 1, 1998
- 3) Tokura, Y : J Dermatol Sci 23 (suppl) : 6, 2000
- 4) Tokura, Y et al : Arch Dermatol Res 288 : 45, 1996
- 5) Tokura, Y et al : Photochem Photobiol 64 : 838, 1996
- 6) Tokura, Y et al : J Invest Dermatol 117 : 1206, 2001
- 7) Ohshima, A et al : J Invest Dermatol 114 : 569, 2000
- 8) Tokura, Y et al : J Immunol 160 : 3719, 1998

皮膚科サブスペシャリティシリーズ 1冊でわかる光皮膚科 皮膚科医に必須の Photodermatology	定価(本体 12,000 円+税)
2008 年 4 月 14 日 第 1 版第 1 刷発行	編 集 = 森 田 明 理 宮 地 良 樹 清 水 宏 発行者 = 浅 井 宏 祐 発行人 = 株式会社 文 光 堂 〒 113-0033 東京都文京区本郷 7-2-7 電話 東京 (03) 3813-5478(営業) 東京 (03) 3813-9591(編集)
© 森田明理・宮地良樹・清水 宏, 2008 ISBN978-4-8306-3451-2	真興社 Printed in Japan

- ・本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社文光堂が保有します。
- ・JCLIS<(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>
本書の無断複製は著作権法上の例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、(株)日本著作出版権管理システム(電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199, e-mail: info@jcls.co.jp) の許諾を得てください。

薬疹のすべて

エキスパートにまなぶ診療の実際

池澤善郎

相原道子

[編集]

南江堂

10. 光線過敏型薬疹

戸倉新樹

光線過敏症は種々多様な原因で起こるが、内服薬剤によるものは成人の光線過敏症患者の中で最も頻度が高い。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、光線過敏型薬疹とも呼ばれる。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。機序により光毒性、光アレルギー性の二つに分けられるが現在は後者の頻度が高い。

1. 年齢、臨床症状

薬剤性光線過敏症の患者の年齢分布を示す(図1)。60歳代が最も多く、次に70歳代である。若年者ほど頻度は低い。中年から高齢者の疾患ということができる。

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。老人ではいつ日光に曝されたか不明確なことも多い。皮疹の分布は露光部位である顔面の頬部・鼻(図2)、口

唇、特に下口唇、耳介、項部(図3)、上胸部V領域(図4)、手背(図5、6)などである。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、光アレルギー性の場合には、浮腫性紅斑、水疱、扁平苔癬様皮疹(図5)、白斑黒皮症(図6)など様々である。とき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。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うることを推察させる。扁平苔癬様皮疹は紅斑ではあるが紫色であり、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く、完成してしまっている状態では難治である。

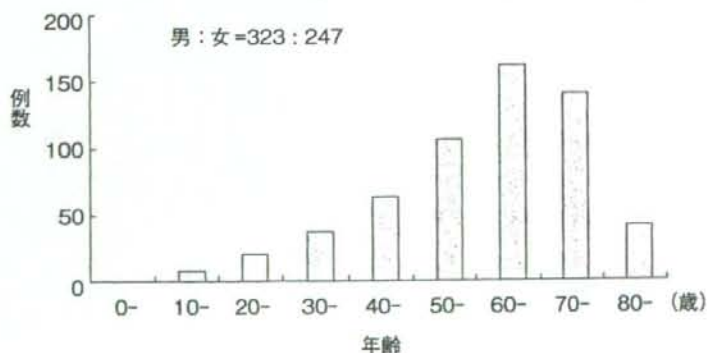


図1 薬剤性光線過敏症の年齢分布



図2 顔の臨床像



図3 耳介、項部の臨床像

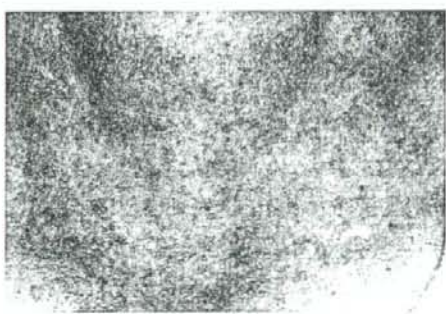


図4 胸部V領域の臨床像

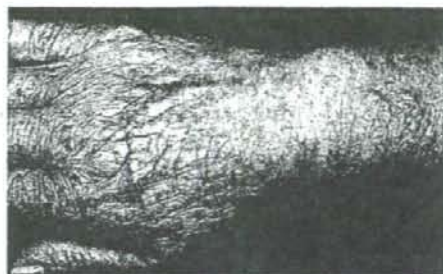


図5 手背から前腕の臨床像 (扁平苔癬型)

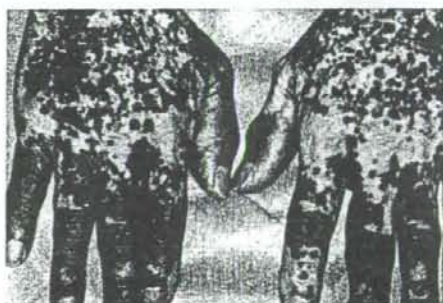


図6 手背の白斑黒皮症

2. 原因薬剤

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、表1に代表的な薬剤を示し、表2に全体の順位をまとめる。

薬剤の使用に“はやり廃れ”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。例えば1980年代後半はアフロクアロン (afloqualone) による光線過敏症が多くみられたが¹⁾、使用の低下に伴い頻度は減少した。グリセオフルビン (griseofulvin) も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 (tilisolol)、メチ克蘭 (meticrane) 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薬によるものが多くみられている。1980~1996年に日本で報告された薬剤性光線過敏症の患者は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。その頻度は各々のニューキノロンでかなり異なり、スパルフロキサシン (sparfloxacin) が他と比べ圧倒的に高く(59例)、エノキサシン (enoxacin) (23例)、フレロキサシン (floxacin) (35例)、ロメフロキサシン (lomefloxacin) (22例)の報告も比較的多くみられる²⁾。

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, エノキサシン, フレロキサシン, ロメフロキサシン, ノルフロキサシン, トスフロキサシン), ドキシサイクリン, サラゾスルファピリジン, イソニアジド
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, チアプロフェン酸, ザルトプロフェン
抗真菌薬
グリセオフルビン
抗癌薬
テガフル, テガフルウラシル, フルオロウラシル, フルタミド, ダカルバジン
降圧利尿薬
フロセミド, ヒドロクロロチアジド, トリクロルメチアジド, クロルチアジド, クロフェナミド, メチクロチアジド, メチクラン
β 遮断薬
チリソロール
Ca拮抗薬
ジルチアゼム, ニフェジピン
抗高脂血症薬
シンバスタチン, プロバスタチン
循環改善薬
ニカルジピン, アンプロキシソール
抗ヒスタミン薬
メキタジン, プロメタジン, シプロヘプタジン
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
麻酔
ジブカイン
ビタミン
ピリドキシン
生薬
クロレラ, ドクダミ, センノシド

3. 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 (lichenoid tissue reaction : LTR) まで症例によって異なる。LTR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

表2 光線過敏症を起こす薬剤の頻度順位 (報告例数)

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
7. テガフル・テガフルウラシル	31
9. アンピロキシカム	25
10. チリソロール	22
11. メキタジン	18
12. メチクラン	14
13. フルタミド	11
14. クロルプロマジン	10
15. フロセミド	9
15. クロレラ	9
17. ドキシサイクリン	8
17. カルバマゼピン	8
19. チアプロフェン酸	6
19. ジルチアゼム	6
19. サラゾスルファピリジン	6
22. ヒドロクロロチアジド	5
22. ダカルバジン	5
22. イソニアジド	5
22. ピリドキシン	5
22. プロメタジン	5
22. ジブカイン	5

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る。

4. 発生機序

a. 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機序で起きていることが多い³⁾。光アレルギー性物質は光毒性をも併せ持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きているのか光アレ

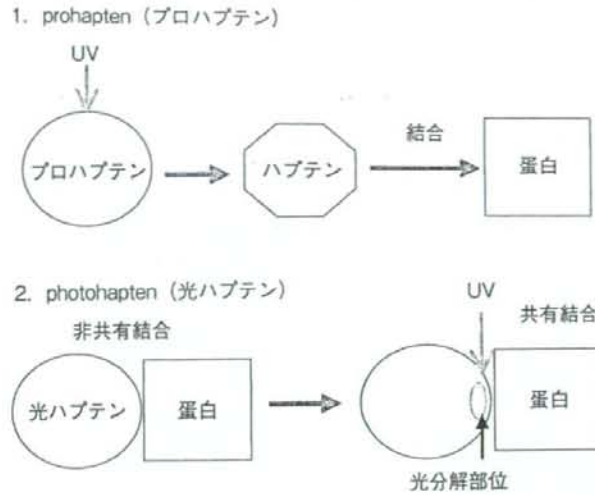


図7 光アレルギーに関する二つの説

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。

b. 作用波長

薬剤性光線過敏症を起こす作用波長は紫外線領域にあり、特に長波長紫外線 (UVA) が重要であるが、スルファニルアミド (sulfanilamide)、ラニチジン (ranitidine) などごく一部の薬剤では中波長紫外線 (UVB) が作用波長のことがある。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 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、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、光アレルギー反応では、作用波長は吸収波長より長波長域にずれる。

c. 光毒性機序

薬剤による光毒性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様々の反応の統合として起こっている。

d. 光アレルギー性機序

紫外線の作用による抗原性の獲得については二つの説がある。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7)。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。

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^{2,3)}。ニューキノロンやアフロクア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