創 薬

シリーズ(3)その3

化合物を医薬品にするために必要な安全性試験③

皮膚毒性

義澤 克彦^{1,2)}

要約：皮膚は体の中の最大の器官であり、常に化学物質や環境物質など外界からの刺激に暴露されている。皮膚毒性はその発現機序により、皮膚に触れておこる傷害である接触性皮膚炎（刺激性皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、化学熱傷）、紫外線との複合作用により引き起こされる光過敏症（光毒性皮膚炎、光アレルギー性接触性皮膚炎）、接触性蕁麻疹、化学挫瘡、色素沈着異常、薬疹、毛の異常、爪の異常、腫瘍に大別され、本総説では皮膚の機能・構造およびこれら皮膚毒性の特徴について概説した。近年、特定の分子・遺伝子を標的とする医薬品やナノテクノロジーを利用した医薬品開発が進歩し、新規医薬品の新たなメカニズムによる毒性発現が懸念され、ここで述べた基本的な毒性変化を理解しておくことが重要であろう。

我々は日常生活の中で化学物質や環境物質など外界からの刺激に常に暴露されており、様々な皮膚の症状を経験する。「化合物を医薬品にするために必要な安全性試験」シリーズの本稿では、1) 皮膚の機能・構造、2) 医薬品・化学物質による皮膚毒性の特徴について、自験例を含めて解説する。

1. 皮膚の機能・構造

皮膚は体表面を覆い体重の16%前後を占める最大の器官であり、常に化学物質や環境物質など外界からの刺激に対して生体を防御するバリアーの役目を持つとともに、生体保持のための重要な機能（体温調節、水分・電解質の保持、ビタミンD合成など）や免疫器官としての機能も営んでいる。さらに、皮膚は痛覚、触覚、圧覚、温度覚などの感覚器としての機能も持つ。組織学的に皮膚は表皮（epidermis）、真皮（dermis）

および皮下組織（subcutaneous tissue）で構成される。表皮は角化扁平上皮からなり、表層から角質層、淡明層（手掌・足底部のみ）、顆粒層、有棘層および基底層に分類され、抗原提示細胞であるランゲルハンス細胞（主に有棘層）、紫外線による傷害から表皮細胞を保護するメラニンを産生するメラニン細胞（主に基底層）、神経内分泌細胞であるメルケル細胞（主に手掌・足底部）が共存する。真皮は線維性結合組織からなり、膠原線維束の間に弾性線維と細網線維が混在し、アレルギー反応に関与する肥満細胞や汗腺、脂腺、毛包、血管、リンパ管、神経線維などを含んでいる。皮下組織は疎性結合組織と皮下脂肪組織からなる。

前臨床試験の中では、塗布・皮内・皮下投与試験以外で皮膚毒性に遭遇する機会は少なく、免疫学的機序の関連しない薬剤の直接的な局所の炎症性反応、全身症状に伴う間接的な炎症性反応が主体を占める。塗布試験の場合、表皮のみならず皮膚付属器も薬剤の経皮吸収の重要な要素であり、実験動物の中ではモルモット・サル・ブタがヒトに近い吸収性を示す。皮膚の部位により薬剤の経皮吸収性は異なり、腹部>額>手掌>足底部の順で吸収性が良い。皮膚の障害がある場合、生体防御バリア機能が低下し、薬剤吸収が著しく増加し、全身性の毒性が増強されることをしばしば経験する。

2. 皮膚毒性の種類（表1）

皮膚毒性の発現機序により、①薬剤が皮膚に触れておこる傷害である接触性皮膚炎（刺激性皮膚炎、アレルギー性接触性皮膚炎、化学熱傷）、②化学物質と紫外線との複合作用により引き起こされる光過敏症（光毒性皮膚炎、光アレルギー性接触性皮膚炎）、③接触

キーワード：皮膚毒性、医薬品、毒性試験

¹⁾ アステラス製薬(株) 安全性研究所（〒532-8514 大阪市淀川区加島 2-1-6）

²⁾ 関西医科大学 第二病理学講座（〒570-8506 守口市文園町 10-15）

e-mail: katsuhiko.yoshizawa@jp.astellas.com 原稿受領日：2007年12月18日、依頼原稿

Title: Drug-induced cutaneous toxicity. Author: Katsuhiko Yoshizawa

表 1 薬剤による皮膚毒性の分類

分類	種類	定義・特徴
A. 薬剤の暴露経路による分類	全身作用による皮膚毒性 皮膚の局所刺激性（局所毒性）	
B. 発現機序による分類 1. 接触性皮膚炎	刺激性皮膚炎	免疫機構が関与せずに、薬剤が皮膚に接触して皮膚炎を起こすもの
	アレルギー性皮膚炎	薬剤がハプテンとして皮膚蛋白質と結合して免疫原性を獲得し、薬剤の再度暴露により皮膚炎を起こすもの（IV型アレルギー反応）
2. 光過敏症	光毒性皮膚炎	共有結合を持つ薬剤が、紫外線と光化学反応を起こして生じるもの
	光アレルギー性皮膚炎	薬剤が紫外線を吸収することにより変化し、ハプテンとして皮膚蛋白質と結合して免疫原性を獲得し、薬剤の再度暴露により皮膚炎を起こすもの（IV型アレルギー反応）
3. 接触性蕁麻疹		肥満細胞からのヒスタミン遊離が関与した急性の紅斑（血管透過性亢進）で、薬剤の接触後短時間に生じる
4. 化学挫瘡		毛包内の過剰角質・皮脂による毛包炎
5. 色素沈着異常	色素沈着過剰	メラニン細胞活性化によるメラニン産生増加、出血によるヘモジデリン沈着、薬剤自体の沈着などが関与
	色素沈着減少	メラニンの消失、メラニン細胞の選択的傷害などが関与
6. 薬疹	中毒性表皮壊死症 ・皮膚粘膜眼症候群	アレルギー反応と推察されるが、メカニズムは不明であり、サルファ剤など1100種以上の薬剤で報告
7. 毛の異常	脱毛症	男性ホルモン作用を有する薬剤が毛包に作用し毛周期が短縮する場合や、細胞分裂抑制作用を有する薬剤が毛包萎縮・休止期毛包を誘発して起こる
	多毛症	ある種の免疫抑制剤、降圧剤（ミノキシジル）、前立腺肥大症治療薬（フィナステリド）などでは発育期毛包を誘発して起こる
8. 爪の異常	爪の横溝、爪甲剥離、色調異常など	細胞分裂抑制作用を有する薬剤による爪母細胞の傷害あるいは薬剤自体の沈着による
9. 腫瘍		

性蕁麻疹、④化学挫瘡、⑤色素沈着異常、⑥薬疹、⑦毛の異常、⑧爪の異常、⑨腫瘍に区別される。さらに、薬剤の暴露経路により、全身作用による皮膚毒性、皮膚の局所刺激性（局所毒性）に分類される。

①接触性皮膚炎（**contact dermatitis**）

薬剤が直接皮膚に接触して起こる皮膚炎であり、その機序から、下記の3種に分類される。

・**刺激性皮膚炎（irritant dermatitis）**：皮膚への直接的な刺激作用によって起こる炎症性変化であり、急性および累積性の変化に区別できる。その発生には免疫学的な機序は関与せず、傷害の強さは一般に原因薬剤の濃度と接触時間に依存するのが特徴である。塗布剤の前臨床試験ではウサギやブタを用いた皮膚刺激性試験を実施し、その薬剤の刺激をDraze法（肉眼的に紅斑、痂皮、浮腫の程度によって5段階に点数化）を用いて客観的に評価される（写真1）。

・**アレルギー性接触性皮膚炎（allergic contact dermatitis）**：遅延型（IV型）アレルギー反応で起こる病態で、低分子量の薬剤がハプテンとして生体蛋白と結合して完全抗原として作用し、感作された動物が再び薬剤に接触すると、12時間後くらいから炎症が惹起されるのが特徴である。感作物質としては、外用剤中の防腐剤、硫酸ニッケル、重クロム酸カリウム、ネオマイシン、香料、ホルムアルデヒド、ゴム系医療用具、植物（ウルシなど）が知られている。

・**化学熱傷（chemical burns）**：極めて腐食性・反応性の強い化学物質（例えば強酸、強アルカリ）によって起こる傷害であり、局所の凝固壊死によりしばしば痒みや潰瘍を起こす。現存する医薬品でこのような変化を起こすものはない。

②光過敏症（**photosensitive dermatitis, photosensitivity**）

写真1

写真2

写真3

写真4

写真5

写真6

写真1 ある薬剤のウサギを用いた累積刺激性試験の肉眼写真

ウサギの背部を剃毛後、一定部位に薬剤を連続塗布した（左側：薬剤塗布、右側：基剤塗布）。薬剤塗布部位は紅斑・発赤・腫脹し、湿潤している。変化は塗布部位周辺にも広がり、刺激性が強いことが示唆される。

写真2 8-メトキシソラレンのモルモットを用いた光毒性試験の肉眼写真

モルモットの背部を剃毛後、一定部位に薬剤を塗布・紫外線を照射し、その反応をDraze法で評価する。左側は薬剤塗布後紫外線照射した部位、右側は薬剤塗布後紫外線照射をしなかった部位である。紫外線を照射した領域では紅斑が観察される。紫外線（UVA）による8-メトキシソラレンの反応はヒトの乾癬の紫外線療法（PUVA）に利用されている。

写真3 ある3種類の薬剤のミニ豚（ダークユカタンビグ）を用いた塗布試験の肉眼写真

この豚の正常皮膚には多量のメラニン色素が存在するため、黒色を呈している。左側並びに中心部に塗布した2種類の薬剤の場合、皮膚の色が正常に比べて濃くなり薬剤塗布により過剰の色素沈着が示唆される。右側に塗布した薬剤では皮膚の色が薄くなり色素沈着が減少している。

写真4 ある薬剤のCD1マウスを用いた2年間塗布試験の肉眼写真

背部に赤みを帯びた皮膚腫瘍が多発している。組織学的に扁平上皮の良性腫瘍である皮膚乳頭腫であった。

写真5 ある非酸性鎮痛消炎剤（NSAIDs）のビーグル犬を用いた亜急性毒性試験で観察された前肢潰瘍**写真6 ある薬剤のカニクイザルを用いた亜急性毒性試験で観察された耳介潰瘍**

薬剤と光との複合作用により引き起こされる皮膚炎を総称し、免疫学的な機序が関与するかどうかで2つに分類される。全身性または局所性の薬剤、香料、植物または化粧品などによる誘発が報告されている。

・**光毒性皮膚炎 (phototoxic dermatitis)**：光(紫外線)に対して感受性のある薬剤が光のエネルギーを吸収することにより、薬剤単独では起こらない皮膚傷害を引き起こすものをいい、免疫学的な機序は関与しない。この反応にはフリーラジカルや過酸化傷害の関与が報告されている。塗布剤の前臨床試験ではモルモットを用いた光毒性試験を実施し、薬剤の光毒性を評価する(写真2)。

・**光アレルギー性接触性皮膚炎 (photoallergic contact dermatitis)**：遅延型(Ⅳ型)アレルギー反応で起こる病態で、光(紫外線)に対して感受性のある薬剤が光のエネルギーを吸収することにより生体蛋白と結合する物質(ハプテン)に変化し、完全抗原として作用する。感作された動物が再び薬剤に接触すると、12時間後くらいから炎症が惹起されるのが特徴である。

③接触性蕁麻疹 (contact urticaria)

薬剤に暴露後数分から1時間以内に起こる急性の発赤・発疹であり、薬剤が直接的に血管壁に作用する場合、肥満細胞からのヒスタミン遊離を介して間接的に血管壁に作用する場合(免疫学的な機序が関与しない)と、IgEを介した即時型(Ⅰ型)アレルギー反応による免疫学的な機序が関与する場合がある。後者はペニシリンや食物に起因した全身性反応、あるいは天然性ゴム製品による蕁麻疹(ラテックスアレルギー)などが知られるが、一般に実験動物を用いた前臨床試験で再現することは困難である。

④化学性痤瘡 (chemical acne)

化学物質が引き起こす毛包病変で、毛包の角化細胞が過剰増殖することによる毛包内でのケラチン充満(面皰 comedo)、皮脂成分の貯留、炎症が特徴である。職業病性皮膚疾患である切削油の皮膚への頻回暴露による油性性痤瘡や、TCDD、PCBなどのダイオキシンで惹起される塩素性痤瘡が知られている。

⑤色素沈着異常 (pigmentary disturbance)

過剰な色素沈着(hyperpigmentation)は薬剤によるメラニン細胞活性化に起因したメラニン産生増加によるもの、出血に起因したヘモジデリン沈着、重金属や薬剤自体の沈着などが関連して起こる(写真3)。ブスルファン、サイクロフォスファミド、長期かつ大量のACTH、無機ヒ素はメラニン産生を誘発する。さらにクロルプロマジンやミノサイクリンはメラニンや

ヘモジデリンと複合体を形成し皮膚に沈着し、皮膚が青灰色に変色する。一方、色素沈着の減少(hypopigmentation)はメラニン細胞の傷害によるメラニン消失によるものが知られており、フェノール類、カテコール類、ヒドロキノンなどの脱色素剤ではチロシンと構造的に類似するため、メラニン合成阻害を引き起こし色素沈着の減少が生じる(写真3)。これら色素沈着異常は体毛の少ない動物や剃毛した動物でしか観察できず、前臨床試験で検出することは困難である。

⑥薬疹 (cutaneous reaction)

最も頻発する薬剤の副作用であり、抗生物質での発症率が最も高いと報告されている。中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrolysis, TEN)と皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson syndrome)は最も重篤な薬疹であり、ペニシリン系・セフェム系抗生物質、解熱鎮痛消炎剤(特にNSAIDs)、アロプリノール、アミン系抗てんかん剤(フェニトイン、カルバマゼピン)、サルファ剤など種々の薬剤で発生が知られている。厚生労働省は医薬品副作用報告例の27623件中、約1.1%の302件で中毒性表皮壊死症・皮膚粘膜眼症候群が認められたと発表(平成12年度)している。発症メカニズムは不明な点が多いが、Ⅲ型アレルギー反応と推察されている。

⑦毛の異常 (hair disturbance)

脱毛症(toxic alopecia)の発症は薬剤が投与された時期の毛周期に左右される場合が多く、男性ホルモン作用を有する薬剤は休止期毛包に作用し毛周期を短縮させることにより脱毛症を引き起こす。また、細胞分裂抑制作用を有する薬剤(抗がん剤など)や放射線照射などは発育期毛包にアポトーシスを誘発し、毛包萎縮・休止期毛包を誘導して脱毛症を起こす。多毛症(hypertrichosis)は薬剤による毛の成長促進や発育期誘発を意味し、ある種の免疫抑制剤(FK506)、降圧剤(ミノキシジル)、前立腺肥大症治療薬(フィナステロイド)などで報告されており、後二者では発毛促進剤として臨床適応されている。前述の色素沈着異常と同様、これらの変化は体毛の少ない動物や剃毛した動物を用いた場合しか観察できず、通常の前臨床試験で検出することは困難である。

⑧爪の異常 (nail disturbance)

爪の変化は過去の全身疾患を反映する健康状態のバロメーターであり、数週間前の異常の有無が推定できる。横溝(Beau's line)、洗濯板状爪甲や爪甲剥離はメトプロロール、レチノイド、抗がん剤、放射線照射などで起こることが知られている。さらに、ペニシラミンでは黄色に、フトラフル、抗がん剤や金製剤では

黒色に爪の色調が変化することが知られている。抗がん剤や放射線照射では爪甲剥離を実験動物で誘発することが可能であるが、それ以外の変化は前臨床試験での検出は困難である。

⑨皮膚発癌 (skin carcinogenesis)

免疫抑制剤を長期間投与された患者並びに PUVA 治療を長期間実施した患者での扁平上皮癌・悪性黒色腫の発生リスクを高める可能性があるとの報告があるが、臨床で使用されている薬剤の中でヒトの皮膚発癌への関与が疑われている薬剤はほとんどないと考えられる。げっ歯類を用いた皮膚発癌モデルは、発癌機構に関する研究や化学物質の発癌性評価に広く利用され (写真 4)、Huff らは米国 National Toxicology Program (NTP) で実施した 379 化合物のがん原性試験をレトロスペクティブに調査したところ、19 化合物で皮膚発癌の増加が認められたと報告した (表 2)。薬剤・化学物質の皮膚発癌性あるいは機構解明手段として、2 年間塗布癌原性試験、12-*o*-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート (TPA)、7,12-ジメチルベンゾアントラセン (DMBA) を使用した DMBA/TPA 皮膚二段階発癌モデル (イニシエーター：DMBA、プ

ロモーター：TPA)、v-Ha-ras 遺伝子が表皮で発現する Tg.AC マウス試験などが現在利用されている。メタロチオネイン I/II ノックアウトマウスを用いた皮膚二段階発癌モデルでは皮膚発がん性が著しく増強されることから、皮膚でメタロチオネインが発癌抑制因子として重要な役割を果たすことが示唆されている。

⑩その他の全身毒性に起因した皮膚毒性

・鎮痛消炎剤による挫瘡形成：NSAIDs やステロイドの臨床副作用で発生率の多い副作用であり、アクネ菌が増殖して炎症が増悪化する (ステロイド挫瘡)。ビーグル犬を用いた前臨床試験で自然発生で観察される趾間部炎症を増悪化させることがあり、重症例では四肢全体の皮膚潰瘍にまで至る (写真 5)。

・ステロイドによる皮膚萎縮：薬剤の長期連用により細胞増殖抑制作用・線維産生抑制作用に起因した皮膚萎縮が観察され、表皮、皮膚付属器 (毛包、汗腺、脂腺)、皮下脂肪組織が全て減少する。特に外用剤で見られることが多く、前臨床試験での検出が可能である。

・末梢循環不全に起因した皮膚潰瘍：糖尿病患者にみられる皮膚壊疽に類似した病変 (写真 6) がある種の薬剤でサルに誘発されることがあり、血管障害が関与

表 2 全身暴露により皮膚発癌が報告されている化合物 (米国 NTP 試験)

化合物名	投与経路	皮膚発癌の有無 (2 年間癌原性試験)				変異原性 (Ames)	TR No.
		F344 ラット		B6C3F1 マウス			
		雄	雌	雄	雌		
3-Amino-9-Ethylcarbazole	混餌	+	+	+	+	+	093
Benzene	経口	CE	CE	CE	CE	-	289
Chloroethane	吸入	?	?	?	CE	+	346
C.I. Acid Red114	飲水	CE	CE			+	405
C.I. Basic Red 9 Monohydrochloride	混餌	CE	CE	CE	CE	+	285
C.I. Direct Blue 15	飲水	CE	CE			-	397
2,4-Diaminoanisole Sulfate	混餌	+	+	+	+	+	084
3,3'-Dimethoxybenzidine Dihydrochloride	飲水	CE	CE			+	372
3,3'-Dimethoxybenzidine-4,4'-Diisocyanate	混餌	+	+	-	-	+	128
3,3'-Dimethoxybenzidine Dihydrochloride	飲水	CE	CE			+	390
2,4-Dinitrotolene	混餌	+	+	-	-	+	054
Fenthion	混餌	-	-	?	-	+ /-	103
Glycidol	経口	CE	CE	CE	CE	+	374
Nithiazide	混餌	-	+	+	?	+	146
5-Nitro-O-Anisidine	混餌	+	+	?	+	+	127
Nitrofurazone	混餌	?	CE	-	CE	+	337
Rhodamine 6G	混餌	?	?	-	-	-	364
Tris (Aziridiny)-Phosphine Sulfide	皮下	+	+	+	+	+	058
4-Vinyl-1-Cyclohexene Diepoxide	塗布	CE	CE	CE	CE	+	362

+ : 陽性, CE : 明らかに発生率が増加, ? : 発生率の増加はあるが有意ではない, - : 陰性, +/- : 陽性または陰性, TR No. : National Toxicology Program (NTP) 試験番号, 本表は Huff J, et al. 1991 より改変した。

した末梢循環不全に起因した変化と推察される。

以上、本総説では薬剤による皮膚毒性の種類とその特徴について概説し、安全性評価に必要な皮膚毒性試験法についても一部記載した。薬剤・化学物質による皮膚に対する毒性所見は非常に多彩な形で発現することを強調したい。近年、特定の分子や遺伝子を標的とする医薬品やナノテクノロジーを利用した医薬品開発が進歩している。今後、新規医薬品の新たなメカニズムによる皮膚毒性が発現する可能性も考えられ、常にここで記載した基本的な毒性変化を理解しておくことが重要であろう。

文 献

- 1) 土井邦雄. 皮膚・粘膜毒性. トキシコロジー. 朝倉書店; 2005.
- 2) Hisatomi A, et al. J Toxicol Pathol. 1997;10:97-102.
- 3) Huff J, et al. Environ Health Perspect. 1991;93:247-270.
- 4) Junqueira LC, et al. 皮膚. ジュンケイラ組織学. 丸善; 2007.
- 5) 厚生労働省. 医薬品・医療用具等安全性情報 177 号. 2002.
- 6) Lawley TJ, et al. 皮膚の変化. ハリソン内科学 第2版. メディカルサイエンス; 2006.
- 7) Satoh M. Yakugaku Zasshi. 2007;127:709-717.
- 8) Wyatt EL, et al. 皮膚薬理学. グッドマン・ギルマン薬理書 [下] 薬物治療の基礎と臨床. 廣川書店; 2003. (皮膚萎縮, PUVA, 多毛症, 皮膚がん)
- 9) Yoshizawa K, et al. Pathol Int. 2000;50:175-181.
- 10) 義澤克彦, 他. 皮膚非腫瘍性病変 (ラット・ラビット等). 日本毒性病理学会スライドコンファランスXIV. 皮膚と乳腺. 日本毒性病理学会; 2001.
- 11) 義澤克彦. 臓器毒性・毒性試験 (呼吸器毒性, 免疫毒性, 皮膚・粘膜毒性, 血液・造血毒性). 2007 年度日本トキシコロジー学会講習会資料. 日本トキシコロジー学会; 2007.