

	なかざわ たかし
氏 名	中澤 俊
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大院博(医)第164号
学位授与の日付	平成19年 3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博 士 論 文 名	Study on the mechanism of photosensitive dermatitis caused by ketoprofen in the guinea pig (モルモットにおけるケトプロフェンによる光過敏症皮膚炎のメカニズムの検討)
論文審査委員	主査 教授 伊藤 雅章 副査 教授 山本 正治 副査 教授 鈴木 宏

博士論文の要旨

臨床においてケトプロフェン (KP) のパップ剤等を貼付すると、光 (線) 過敏性皮膚炎を発症するケースが複数報告されており、2002 年には厚生労働省より KP 貼付剤の光過敏症に対する使用上の注意の改訂が通知されている。光過敏性皮膚炎には光毒性と光アレルギー性のものがあるが、KP の光過敏性の発症メカニズムについては未だ明確になっていない。そこで、我々はモルモットを用いた動物モデルでの KP の光過敏性のメカニズムについて検証を行った。

光過敏性皮膚炎には光毒性と光アレルギー性のものがあることより、まず KP の光毒性について検討を行った。5 週齢の雌性モルモット (n=6) の背中に 10%KP のエタノール溶液を投与し、30 分後に紫外線 A (UVA) を 30J/cm² 照射し、その 24 及び 48 時間後に観察した。評価を Draize 法によるスコア化 (紅斑と痂皮形成及び浮腫形成; 0: 紅斑なし, 1: ごく軽度の紅斑, 2: 明らかな紅斑, 3: 中等度から強い紅斑, 4: 痂皮形成を伴う強い紅斑, 浮腫形成; 0: 浮腫なし, 1: ごく軽度の浮腫, 2: 明らかな浮腫, 3: 中等度の浮腫, 4: 強い浮腫) により行った結果、何ら皮膚反応は認められなかった。このことより、KP に光毒性はないものと考えられた。

次に、光アレルギー性について検討を行った。試験を行うに当たり、KP が光アレルギーを発症するためには 2 つの条件を考えた。1 つ目は KP がハプテンとなりうる性質を持っていること、2 つ目は皮膚がある一定以上の薬物濃度で長時間曝露されることである。更に検討において、KP が R 体と S 体との立体異性体 (R-KP 及び S-KP) からなること、並びに R-KP と S-KP とでは生体内での代謝に立体選択的な違いのあること (R-KP は Acyl-CoA を介して Acylglycerol 結合型 KP を形成するとされている) が報告されていることより、両者について吸収や代謝の相違による光アレルギー発現の違いの可能性も考慮し評価した。

1 つ目のハプテンとなりうる性質について、KP は Benzophenone 構造を有しており、これが光による反応性の高い構造であることが報告されていることより、この関与を検討した。即ち、KP の

Benzophenone 構造に由来する光アレルギー性について、KP と類似構造を有するが Benzophenone 構造を持たないロキソプロフェン (LP) とフルルビプロフェン (FP) とを用いて比較検討した。Adjuvant-Strip 法により、5 週齢の雌性モルモット (n=6) の頸部に各被験物質のエタノール溶液 (KP, R-KP 及び S-KP は 0.5~2%, LP 及び FP は 1~5%) を投与し、3 時間後に UVA を 10J/cm² 照射した。この操作を 5 日間繰り返して感作し、17 日後にモルモットの背中に各被験物質を同様に投与し UVA を照射して惹起し、その 24, 48 及び 72 時間後に観察した。光毒性試験と同様のスコア化により評価した結果、LP と FP では何ら反応が認められなかったのに対し、KP 及びその異性体ともに同程度の浮腫を伴う明らかな紅斑が認められた。このことより、KP には光アレルギー性があり、これには Benzophenone 構造の関与していることが示唆された。

2 つ目として KP の皮膚中濃度について、立体選択的な代謝も考慮し R-KP 及び S-KP を経皮投与時の KP 濃度だけでなく、Acylglycerol 結合型 KP 濃度も評価した。7 週齢の雌性モルモット (n=3) の背中に 10%R-KP 或いは S-KP のエタノール溶液を 3 日間反復投与し、最終投与後の 3 時間後に投与部位の薬物を除去し、最終投与後 24~336 時間までの皮膚中濃度を経時的に測定した。その結果、両者とも KP 及び Acylglycerol 結合型 KP 濃度ともに皮膚中からの消失は遅く (KP の半減期: 80.5~84.4h, 結合型 KP の半減期: 120.9~166.8h), 長期間残留することが分かり、これが KP の光アレルギー性反応のもう一つの要因となっていることが示唆された。なお、今回の検討では、R-KP と S-KP 間での皮膚中 KP 及び結合型 KP 濃度に違いは認められず、KP の代謝については動物の種差を含め、今後解明する必要がある。

今回、我々は KP を経皮投与時のヒトで生じる光過敏性皮膚炎を動物モデルで再現し、KP の Benzophenone 構造並びに皮膚中での長期残留が、KP の光アレルギー性の要因となっていることを明らかにした。

(論文審査の要旨)

申請者は、臨床で生ずるケトプロフェン (KP) 貼付剤の光過敏性皮膚炎について、KP をモルモットに経皮投与時の動物モデルでの発症メカニズムの検討を試みた。まず、光過敏性皮膚炎が光毒性によるものか、光アレルギー性によるものであるかを検証し、次に、薬物動態的手法による KP の立体選択的代謝も考慮した、光学異性体ごとの皮膚中のプロファイルを検討した。結果、Draize 法スコアに基づき、KP の光過敏性皮膚炎が光毒性ではなく、光アレルギー性によるものであることを示した。また、KP の構造類似薬を用いた検討より、これには KP の benzophenone 構造が関与していることを示した。更に、皮膚中の薬物濃度について、KP と acylglycerol 結合型 KP 濃度とを評価したところ、光学異性体間での違いは認められず、その消失半減期は KP で 81~84 時間、acylglycerol 結合型 KP で 121~167 時間と、皮膚中からの消失の極めて遅いことを示した。

本研究は、KP の光過敏性皮膚炎を動物モデルで再現し、そのメカニズムとして、KP の benzophenone 構造と皮膚中での長期残留が光アレルギー反応の重要な因子であることを明らかにした点に、学位論文としての価値を認めた。