

抗 histamine 剤による接触性皮膚過敏症惹起についての検討

渡辺茂勝, 坂本憲市, 片野田繁, 江田昭英

(岐阜薬科大学薬理学教室)

An Examination on Contact Hypersensitivity Reaction by Antihistaminic Drugs

SHIGEKATSU WATANABE, KENICHI SAKAMOTO, SHIGERU KATANODA and AKIHIDE KODA

Department of Pharmacology, Gifu College of Pharmacy

(Received September 2, 1976)

It has been clinically pointed out that the consecutive application of antihistaminic drugs on the skin often caused dermatitis. The mechanism, however, has not yet been established.

In the present paper, an experiment was carried out whether the antihistaminic drugs cause contact hypersensitivity reaction or not. Antihistaminic drugs, tripeleennamine and diphenhydramine, did not show any features of contact hypersensitivity reaction in the skins of guinea pigs by their continuous application as well as the iontophoresis. Therefore, the causation of dermatitis by the antihistaminic drugs seems to be due to the other mechanism rather than the hypersensitivity reaction.

接触性皮膚過敏症は遅延型アレルギー反応によって惹起される炎症であり、体液性抗体には依存せず、感作リンパ球、すなわち、細胞性抗体がその主役を演ずる。細胞性抗体は移植免疫、腫瘍免疫、および感染症などにも関与し、^{1~4)}胸腺由来の小リンパ球が重要な役割を果たしている。遅延型アレルギー反応の受身感作はリンパ系細胞の移入によってのみ可能であることが一つの免疫学的特徴であり、⁵⁾体液性抗体の関与する即時型アレルギー反応との根本的な相違点である。

一方、histamine は抗原抗体反応、あるいは炎症の結果、肥満細胞や好塩基球から遊離する主要な chemical mediator である。従って、抗 histamine 剤は即時型のアレルギー性疾患の治療剤として繁用されている。しかし、抗 histamine 剤を局所に長期間適用すると、搔痒を伴う皮膚炎を惹起することが臨床^{6, 7)}上指摘されている。本研究では医原性疾患の基礎的アプローチとして、抗 histamine 剤による接触性皮膚過敏症の惹起の可能性の有無について検討した。

実験材料および方法

I 薬物

実験に用いた薬物は tripeleennamine hydrochloride (TP, Ciba-Geigy), diphenhydramine hydrochloride (DH, 日本薬局方), 2,4-dinitrochlorbenzene (DNCB, 東京化成) および p-phenylenediamine dihydrochloride (p-PD, 半井化学) の4種である。

II 実験動物

体重200~300gの Hartley 系雄性モルモットを用いた。飼育環境は温度 20±1°C, 湿度60%の飼育室とし, 固型飼料および水を以て飼育した。

III 実験方法

1) 皮内注射による皮膚刺激実験

TP, DH および DNCB をそれぞれ生理食塩水に溶解し, 1N NaOH を用いて pH7.2 に調整した。濃度は 0.02~0.5%の5段階とし, それぞれの溶液 0.05ml/site を剪毛したモルモットの背部の5カ所に皮内注射し, さらに1カ所には同量の生理食塩水を注射した。22時間後, 1% Evans blue 1ml/animal を静注し, さらに2時間後, 放血致死せしめ, 皮膚を剥離して Evans blue の漏出面積を測定し, ついで, 漏出量を Harada et al.⁸⁾の方法に従って測定した。なお, 注射部位による皮膚の反応性の相異を考慮して, 注射部位は動物間で rotation 方式により交互に移動した。

2) 塗布による感作

剪毛したモルモットの頸背部に生理食塩水に溶解した2% DHおよび TP 溶液をそれぞれ1/4注射針を用いて初日には8滴, 2日目には9滴, 3日目には10滴と以後順次増量して滴下することにより8日間処置した。最終処置から1週間経過後, 1)の場合と同様に pH7.2 に調整した種々の濃度の TP および DH 溶液 0.05ml/site を背部に皮内注射し, 22時間後 Evans blue を静注し, 色素漏出面積および漏出量を測定した。なお, positive control として2% DNCB のアルコール溶液を用いて同様に処置し, 誘発には1)の場合と同様に pH7.2 に調整した同濃度の生理食塩水溶液を用いた。

3) Iontophoresis による感作

予めモルモットの頸背部および腹部を剪毛しておく。TP および DH を30%アルコール加生理食塩水に溶解して5%溶液とし, 1N NaOH を用いて pH12 に調整した。この溶液を1×3cm のガーゼに浸し頸背部にあてて, これを陽極とし, 腹部には生理食塩水を浸した同じ大きさのガーゼをあてて, これを陰極として 1mA/cm² の通電を15分間行った。この操作を隔日に6回行い, 最終処置から3~4週間後に誘発を試みた。誘発は1)の場合と同様に pH7.2 に調整した種々の濃度の TP および DH 溶液 0.05ml/site を背部に皮内注射し, 22時間後 Evans blue を静注し, 色素漏出面積および漏出量を測定した。positive control としては pH12 に調整した 1M p-PD 溶液を用いて同様に処置し, 誘発には pH7.2 に調整した種々の濃度の溶液を用いた。

実験成績

1) 皮内注射による皮膚刺激試験

種々の濃度の TP, DH および DNCB 溶液をモルモットに皮内注射し, 22時間後に Evans blue 溶液を静注した場合の2時間後における漏出面積および色素量は Table I に示す如くである。

すなわち, 3種の被検薬物はいずれの濃度においても Evans blue の漏出は全く認められなかった。ただ, TP および DH 群では0.1~0.5%の場合に軽度の注射部位の硬結がみられた。

2) 塗布による感作

TP, DH および DNCB をモルモットの頸背部に8日間滴下して塗布し, 最終処置から1週間後, それぞれの群に相当する被検薬物溶液を皮内注射した場合の成績は Table II に示す如くである。

すなわち, TP および DH 群では Evans blue の漏出は全く認められず, 成績1)の場合とほぼ同程度に注射部

Table I. Vascular permeability in guinea pigs.

Substance	Concentration (%)	No. of animals	Dye leakage	
			Dimension(mm ²)	Amount(μg/site)
Tripeleennamine	0	5	0	0
	0.02		0	0
	0.05		0	0
	0.10		0	0
	0.20		0	0
Diphenhydramine	0	5	0	0
	0.02		0	0
	0.05		0	0
	0.10		0	0
	0.20		0	0
DNCB	0	3	0	0
	0.02		0	0
	0.05		0	0
	0.10		0	0
	0.20		0	0

Substances were injected i. d. in 0.05ml dose into 6 sites on the backs of animals. Twenty-two hr after the treatment, 1.0ml of 1% Evans blue was injected i. v.. The animals were sacrificed to measure the dye leakage 2 hr thereafter.

Table II. Vascular permeability in guinea pigs treated with the application of substances

Substance	Concentration (%)	No. of animals	Dye leakage	
			Dimension(mm ²)	Amount(μg/site)
Tripeleennamine	0.02	7	0	0
	0.05		0	0
	0.10		0	0
	0.20		0	0
	0.50		0	0
Diphenhydramine	0.02	6	0	0
	0.05		0	0
	0.10		0	0
	0.20		0	0
	0.50		0	0
DNCB	0.02	9	70.9±10.6	6.4±0.55
	0.05		75.4± 7.0	7.8±0.87
	0.10		88.3± 5.4	10.2±1.58
	0.20		154.7±15.7	13.1±1.56
	0.50		48.9± 2.6	7.0±1.27

Measurement of vascular permeability was carried out by the same method as described in Table I.

位の硬結が認められるに過ぎなかった。従って、TP および DH では遅延型の感作の成立はみられなかった。これに対して DNCB 群では誘発注射によって Evans blue の漏出がみられ、特に 0.2% 溶液の場合が顕著であった。従って、DNCB の塗布では明らかに感作が成立した。なお、TP および DH 群では塗布局所に何らの異常も認められず、皮膚刺激作用のないことを示した。これに対して DNCB 群のそれは 3~4 日目から明らかに炎症がみられ、

ついで壊死に移行した。

3) Iontophoresis による感作

TP, DH および p-PD 溶液の Iontophoresis によって処置したそれぞれの群のモルモットに, 相当する被検薬物溶液を皮内注射した場合の成績は Table III に示す如くである。

Table III. Vascular permeability in guinea pigs treated with the Iontophoresis of substances.

Substance	Concentration (%)	No. of animals	Dye leakage	
			Dimension(mm ²)	Amount(μg/site)
Tripeleennamine	0.02	8	0	0
	0.05		0	0
	0.10		0	0
	0.20		0	0
	0.50		0	0
Diphenhydramine	0.02	8	0	0
	0.05		0	0
	0.10		0	0
	0.20		0	0
	0.50		0	0
p-PD	0.02	5	0.2±0.17	1.6±0.27
	0.05		0.8±0.83	1.7±0.42
	0.10		2.0±1.13	2.1±0.21
	0.20		5.3±1.76	2.1±0.32
	0.50		17.2±6.42	2.3±0.27

Measurement of vascular permeability was carried out by the same method as described in Table I.

すなわち, TP および DH 群では Evans blue の漏出は全く認められず, 成績1)および2)の場合とほぼ同程度に注射部位の硬結がみられるに過ぎなかった。これに対して p-PD 群ではほぼ dose-dependent な漏出がみられた。従って, TP および DH は p-PD とは異なり, Iontophoresis によっても遅延型の感作は成立しないことが明らかである。

考 察

遅延型アレルギー反応による接触性皮膚過敏症は感作経路が重要な factor であり, 経皮感作によって成立する。この場合, 薬物は hapten として働き, 皮膚のタンパク質と非可逆的に結合しなければならない。従って, 接触性皮膚過敏症の感作が成立するには carrier としての皮膚タンパク質が重要である。接触性皮膚過敏症を惹起することが知られている薬物としては picryl chloride,⁵⁾ procaine,⁹⁾ DNCB,¹⁰⁾ および p-PD^{11, 12)} などのような有機化合物や K₂Cr₂O₇ および HgCl₂ などの無機化合物もあげられている。また, 外用基剤として用いられる lanolin も接触性皮膚炎を惹起することが知られている。¹⁴⁾

一方, 抗 histamine 剤は外用剤として局所に適用, 特に連用の場合に皮膚炎を惹起することが指摘されている。^{6, 7)} この原因がアレルギー的機序によるか否かについては未だ判然としていない。もし, アレルギー的機序によるとすれば, 接触性皮膚過敏症の成立の強度は自己の皮膚タンパク質との結合力に比例するので, 動物実験における塗布による感作の試みはヒトの接触性過敏症のモデルとして受けとることができる。本実験では TP または DH をモルモットに塗布することにより接触性過敏症の感作を試みたが, 誘発注射によって24時間後の遅延型の血管透過性の亢進は全く

認められず、注射局所に軽度の硬結がみられるに過ぎなかった。TP または DH を非感作モルモットに皮内注射し、遅延型アレルギー反応における誘発の場合と同様に皮膚刺激試験を行った結果、血管透過性の亢進は全くみられず、軽度の硬結が認められるのみであった。しかし、positive controlとして用いた DNCB 感作モルモットでは誘発24時間後に典型的な遅延型アレルギー反応による発赤、浮腫などの炎症像がみられ、血管透過性の亢進が明らかに認められた。従って、TP または DH の塗布によっては接触性過敏症の惹起は陰性であった。なお、感作期間における DNCB の塗布では局所に3~4日目から炎症がみられ、壊死に移行したが、TP または DH の塗布では何らの異常も認められなかった。

一方、iontophoresis による感作は塗布によるそれに比して、薬物の皮膚への浸透性は明らかに高いことが知られている。本法による感作では薬物と皮膚タンパク質が結合するために pH が重要な factor であり、p-PD の場合には pH12 が最適であるので、TP および DH を遊離塩基にするために、p-PD と同様に pH12 にして感作を試み、誘発注射を行ったが、塗布による成績の場合と同様に血管透過性の亢進は全く認められなかった。しかし、p-PD 感作モルモットでは典型的な遅延型アレルギー反応による血管透過性の亢進がみられた。従って、TP または DH は接触性過敏症を惹起する可能性は少ないように思われる。通常の抗 histamine 剤を外用剤として連続適用した場合にみられることがある皮膚炎はアレルギー素因よりも、むしろ直接的な作用によるかも知れない。Paton¹⁵⁾ は抗 histamine 剤の多くのものが histamine 遊離作用のあることを示し、Mota and Dias Da Silva は histamine 遊離作用と同時に histamine 遊離抑制作用もあることを示している。臨床的にみられる抗 histamine 剤による皮膚炎の解明には、これらの点についても検討の必要があろう。

結 論

抗 histamine 剤としての TP および DH の遅延型アレルギー反応による接触性皮膚過敏症惹起の可能性の有無について検討し、以下の成績を収めた。

- 1) TP および DH を皮内注射した場合、24時間後の血管透過性の亢進は認められなかった。
- 2) TP および DH を連続8日間塗布した場合、接触性皮膚過敏症の惹起は陰性であった。これに対して DNCB の塗布は明らかに本過敏症を惹起した。また、TP および DH の塗布局所には異常は認められなかったが、DNCB のそれでは明らかな炎症像を示した。
- 3) TP および DH の iontophoresis による感作は p-PD のそれとは異なり、接触性皮膚過敏症の惹起は陰性であった。
- 4) TP および DH は接触性皮膚過敏症を惹起する可能性は極めて少ないように思われる。

文 献

- 1) Mitchison, N. A. : Nature, 171, 267 (1953)
- 2) Simosen, M. : Progr. Allergy, 6, 349 (1962)
- 3) Paterson, P. Y. : Adv. Immunol., 5, 131 (1966)
- 4) Mackaness, G. B. and Blandan, R. V. : Progr. Allergy, 11, 89 (1967)
- 5) Landsteiner, K. and Chase, M. W. : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 49, 688 (1942)
- 6) Goodman, S. L. and Gilman, G. A. : The Pharmacological basis of therapeutics. 5th Ed., Macmillan publ., New York p. 607 (1975)
- 7) 江田昭英 : 薬局, 23, 13 (1972)

- 8) Harada, M., Takeuchi, M., Fukao, T. and Katagiri, K. : J. Pharm. Pharmacol., 23, 218 (1971)
- 9) 齊藤文雄 : アレルギー, 23, 218 (1974)
- 10) Klaschka, F. : Arch. Dermat., 224, 216 (1966)
- 11) 武者功 : 日皮会誌, 67, 599 (1957)
- 12) 江田昭英, 団迫裕, 服部好伯, 吉田洋一 : アレルギー, 21, 181 (1972)
- 13) 高野祐策, 佐藤和三 : アレルギー, 23, 207 (1974)
- 14) 須見哲郎, 東順子 : アレルギー, 23, 65 (1974)
- 15) Paton, W. D. M. : Pharmacol. Rev., 9, 269 (1957)
- 16) Mota, I. and Dias Da Silva : Brit. J. Pharmacol., 15, 396 (1960)