

## ニューキノロン剤の日光皮膚炎の スクリーニングモデルの確立

水野 淳 宏\*<sup>1</sup> 梅村 和 夫\*<sup>1</sup> 和田 孝一郎\*<sup>2</sup>  
近藤 一 直\*<sup>1</sup> 中島 光 好\*<sup>1</sup>

目的：ニューキノロン剤は優れた抗菌力と良好な組織移行性を持つ抗菌剤として臨床で広く使用されている。近年その副作用の一つとして日光皮膚炎が問題とされており<sup>1-3</sup>、前臨床試験における新たな光毒性評価モデルの確立が望まれている。

今回、我々は新たに *in vitro* と *in vivo* の二つのモデルを考案し、ロメフロキサシン、オフロキサシン、スパフロキサシン、Y-26611を用いて、キノロン剤の光毒性を検討した。

方法：*In vitro* のモデルでは、ヒト赤血球膜の脂質過酸化を指標として光毒性を評価した。洗浄赤血球の調製は、健康青年男子より3.8%クエン酸ナトリウム存在下に採血を行い、150gで遠心した後、上清を捨て、生理食塩水にて再懸濁し、1500gにて遠心する操作を3回繰り返した。107細胞/mLに調製した洗浄赤血球液 4mLにキノロン剤およびラジカルスカベンジャーである azide、及びphenyl-N-tert-butylhitrone (PBN)を添加した後、UB-A (295-410nm)又はUV-B (254-370nm)からなる紫外線をUVランプ（フナコシ）にて60分間照射した。その後、赤血球膜の脂質過酸化の指標としてチオアルビツール酸反応物質をBuege & Austらの方法<sup>4</sup>を利用して測定した。

また、*In vivo* のモデルでは、紫外線照射によるラット皮膚でのスーパーオキシド依存性化学発

光をTakahashiらの方法<sup>5</sup>により、直接測定した。Wistar系雄性ラットをペントバルビタール麻酔下に背部を除毛した後、キノロン剤を皮下に投与し、UV-B照射装置（浜松ホトニクス）により紫外線を45分間照射した。24時間後、スーパーオキシド選択的蛍光試薬MCLA (2-methyl-6-[p-methoxyphenyl]-3,7-dihydrochlorid)を加え、高感度フォトンカウンティングシステムによりその発光を測定した。

結果：*In vitro* の実験では、すべてのキノロン剤において紫外線照射により脂質過酸化量の増加が用量依存的にみられ、その程度はY-26611がもっとも顕著であった。また、Y-26611による脂質過酸化の増加はazide、PBNの両ラジカルスカベンジャーにより用量依存的に抑制された。*In vivo* の実験では、すべてのキノロン剤投与24時間において投与部位における肉眼的な変化は認められなかったが、白血球由来のスーパーオキシドの量はY-26611投与群において最も高い値を示した。また、MCLAの投与前に白血球刺激物質（PMA）を投与した群ではY-26611単独群より明らかな発光強度の増加が、SOD前投与した群ではY-26611単独群よりその発光強度の減少が見られた。

考察：今回、我々は紫外線照射による *in vitro* でのヒト赤血球膜の脂質過化と *in vivo* におけるラット皮膚でのスーパーオキシド依存性化学発光を指標としたキノロン剤の光毒性評価モデルを確立し、キノロン剤の光毒性におけるスーパーオキシドラジカルの関与を証明した。

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学薬理学  
〒431-31 浜松市半田町 3600

\*<sup>2</sup> 鳥取大学医学部臨床薬理学

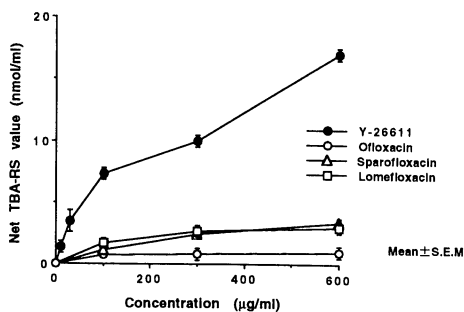


図1. UV-B照射によるキノロン剤の脂質過酸化の用量依存性

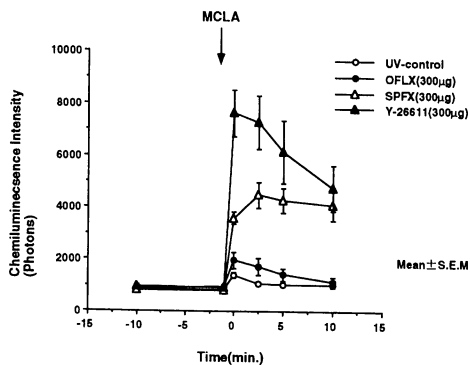


図2. UB-B照射によるキノロン剤のスーパーオキサイド依存性化学発光

キノロン剤の光毒性前臨床評価モデルとしていくつかの方法が報告されているが、ヒトと動物での投与量の違い、測定法自身の感度不足などの問題により、臨床での光毒性を正確に予測できない場合が多い。事実、今回、我々の *in vitro* 及び *in vivo* の実験において最も高い光毒性を示した Y-26611 は、その動物実験での光毒性はロメフロキサシンよりも低かったにもかかわらず、臨床第2相試験において日光皮膚炎が多発したと報告されている<sup>6)</sup>。一方、我々の実験において、オフロキサシンは他のキノロン剤と比較した時、最も毒性の低い結果が得られ、この結果は臨床での成績とよく一致していた。このことより、我々の方法は従来の方法では検出できない条件下においてもキノロン剤の光毒性を高感度に検出でき、実際の臨床における日光皮膚炎の発症をより正確に予測することができる有用な方法だと考えられた。

文献

- Halkin, H. :Adverse effect of the fluoroquinolones. Rev. Infect. Dis., 10(suppl. 1):S:258-261(1988).
- Matsui, C. et al. :Three case of enoxacin-induced photosensitivity. Rinsho-hifu(Jpn)41:579-582 (1987).
- Smith, G. et al. J. :Preliminary evaluation of ciprofloxacin, a new 4-quinolone antibiotic, in the treatment of febrile neutropenic patients. J. Antimicrob. Chemother. 18(supple. D):165-174 (1986).
- Buege J. A., S. D. Aust : Microsomal peroxidation. Methods Enzymol.,52: 302-310(1978).
- Takahashi, A. et al. : The first observation of O<sub>2</sub>-generation in in situ lungs of rats treated with drugs to induce experimental acute respiratory distress syndrome. FEBS Lett.,261:369-372(1990).
- Soejima, R. et al. :Laboratory and clinical investigations of a new quinolones, Y-26611. Chemotherapy(jpn)41:9-22(1993).