

紫外線療法

研究分担者 高森建二 順天堂大学医学部附属浦安病院

研究協力者 富永光俊 順天堂大学大学院医学研究科環境医学研究所ポスドクトラルフェロー

研究協力者 種田研一 順天堂大学医学部附属静岡病院皮膚科助教

要旨

アトピー性皮膚炎に対する紫外線療法のEBMによる評価を、過去報告された文献をMedlineおよび医中誌にて検索することにより検討した。その結果、1)PUVA療法は重症アトピー性皮膚炎に対してUVB療法より優れた効果を発揮すること、2)UVB療法は中等症アトピー性皮膚炎には有効であること、3)Narrow-band UVB療法は中等症から重症アトピー性皮膚炎に有効であること、4)Narrow-band UVB療法とUVA1療法は同等に有効な効果を示すこと、5)UVA/UVB混合照射単独群より外用併用群の方が効果が早く、UVBの照射量が減少すること、6)高照射量UVA1療法は急性増悪したアトピー性皮膚炎に対しステロイド外用薬と同等の効果を示すこと、7)中等度照射量UVA1療法は高照射量UVA1療法と同等に有効であること、8)紫外線療法には発癌性があり、特に有棘細胞癌とメラノーマの発症は照射回数、総照射量に依存すること、が示されている。しかし、EBMの観点から見るとその報告は十分とは言えず、今後の検討が必要である。

はじめに

紫外線療法は慢性炎症性疾患やリンパ球増殖性疾患の治療に用いられ、有効であることが知られている。アトピー性皮膚炎に対しても、角質水分保持能の改善、表皮バリアー機能の回復、また皮疹部におけるランゲルハンス細胞やマスト細胞、リンパ球などの抑制、調節などの作用により有効であるとされ、ステロイド外用薬を含む第1選択治療が無効な症例、ないしはこれらの治療に抵抗を示す症例に対する第2選択治療として認知されている。一方、副作用として、急性皮膚炎症反応、発癌性、白内障、成長障害などがあり、習熟した専門医による適用の判断、施行が必要である。近年、従来からのPUVA療法に加えて、UVA1療法、Narrow-band UVB療法、Excimer Laserによる治療なども注目されている。ここでは、これらの治療法の有用性、副作用についてEBMの観点から、文献的に考察する。

研究目的

アトピー性皮膚炎(AD)に対する紫外線療法の有用性と副作用についてEBMの観点から評価する。

研究方法

Medline(PubMed) にて検索式を(atopic dermatitis OR eczema) AND (phototherapy OR ultraviolet therapy OR PUVA OR UV)とし、clinical trial、human の limits をかけて、また医中誌においては検索式をアトピー性皮膚炎 AND (PUVA OR 光線療法 OR 紫外線療法)とし、RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究 CK=ヒトの limits をかけて過去の文献を洗い出した。その中より有用と思われる文献について考察した。上記の方法では検出されなかった論文でも重要と思われるものについては採用した。

研究結果

上記検索式による Medline 検索にて 79 編の論文が検出された。これらの中から有用な文献について報告する。

紫外線療法はステロイド外用薬を含む第1選択治療が無効な症例ないしはこれらの治療に対して抵抗を示す症例に用いられ、その有用性が認められている。しかし、その報告のほとんどが対照群さえないオープン試験であり、ランダム化比較試験(randomised controlled trial、RCT)が行われていないために EBM の対象とはなりにくい。ここでは、PUVA 療法、UVA1 療法、Narrowband UVB 療法、Excimer Laser 療法など紫外線療法全般についてその方法と結果についてまとめる。

1. 有益性

1)PUVA 療法

PUVA 療法単独ではオープン試験のみでランダム化比較試験は行われておらず EBM による有効性評価に耐えうる報告は今日まで認められない。Morisonら(1)は体表面の50%以上が侵されている重症アトピー性皮膚炎患者に、内服PUVA療法と紫外線B(UVB)療法、無治療の bilateral comparison study を行った。その結果、PUVA 療法は UVB 照射より優れていることを示した。Jeklerら(2)は、UVB 療法は体表面積の平均13%が侵されている中等症のアトピー性皮膚炎患者には有効であるが、広範囲に侵されている重症のアトピー性皮膚炎患者には有効でないこと、PUVA 療法は重症の患者にも有効であることを paired comparison study にて示した。Yosilkeら(3)は従来の治療法に反応しない重症アトピー性皮膚炎患者を入院(48人)と外来(66人)に分け、外用PUVA療法の有効性を検討し、連日外用PUVA療法はステロイドの外用を併用しなくても81%で著効が得られ、平均6.4カ月の寛解期間が認められたと報告している。アトピー性皮膚炎に対してPUVA療法が有効であることから、彼らはPUVA療法のガイドラインを作成し、絶対的適応として他の治療に十分に反応しない患者、他の治療により副作用の発現している患者、相対的適応として重症であること、年齢が13歳以上、他の治療を受けたくない患者としている。英国光皮膚科学グループ(4)のPUVA療法ガイドラインによる効果的な方法は、初期のUVA照射量を最小光毒照射量(MPD)の70%とし、週2回、20%ずつ増加してゆく。MPDが測定されない場合には始めに1J/cm²、続いて週に2回0.5-2.0J/cm²ずつ増加してゆく。皮疹消退後はUVA照射量、回数を徐々に漸減していく。Der-Petrossianら(5)は慢性重症のアトピー性皮膚炎患者12人に対しbath-PUVA療法とnarrow-band UVB療法のrandomized investigator-blinded half-side comparison studyを行い、6週間、週3回照射により、SCORAD scoreが

bath-PUVA 療法で 65.7%の、narrow-band UVB 療法で 64.1%の改善が得られ、両者とも等しく有効であったとしている (P=0.48)。Raynolds NJら(6)は中等度から重症のアトピー性皮膚炎患者に対して narrow-band UVB、UVA、visible light の照射効果を比較するために randomised control trial を行った。その結果、narrow-band UVB 療法は UVA 療法より効果があることを示した。Krutmannら(7)は高照射量 UVA1 療法とステロイド外用、UVA/UVB 混合照射の効果を multicenter trial にて比較検討し、高照射 UVA1 療法は急性増悪した皮疹に対してステロイド外用薬と同等の効果を示し、UVA/UVB 療法よりも有意に効果があることを示した。Valkova ら(8)は中等度から重症のアトピー性皮膚炎患者に対して UVA/UVB 混合照射単独群と UVA/UVB 混合照射、ステロイド外用の併用群を比較し両者とも効果はあったが、併用群の方に効果が早く現れたこと、UVB の照射量が減少したこと、また寛解期間には差がないことを示した。

2) UVB 療法

Narrow-band UVB 療法は UVB のうちの 311nm をピークとする幅の狭い波長の光線を使う方法である。PUVA 療法と比べ、ソラレンの投与が不要、照射時間が短いなどのメリットがある。照射方法としては、MED(最小紅斑量)を測定し、その 50%~70%から開始し、20%ずつ増量していく方法(9)や 50%の照射を繰り返す方法などが報告されている。Narrow-band UVB 療法はオープン試験の結果ではアトピー性皮膚炎を改善する可能性がある。Raynolds NJ ら(6)は中等度から重症のアトピー性皮膚炎患者に対して narrow-band UVB(26人)、UVA(24人)、visible light(23人)の照射効果を比較するために randomised control trial を行った。その結果、narrow-band UVB 療法は UVA 療法より効果があり、中等度から重症のアトピー性皮膚炎の有効な治療法であると結論している。Majoieら(10)は中等度から重症のアトピー性皮膚炎患者に対して narrow band UVB 療法と中等量 UVA1 療法を比較したところ、両者とも同等に有効であることを示した。Gmabichlerら(11)はアトピー性皮膚炎患者に対する中等量 UVA1 療法と Narrow-band UVB 療法の効果を randomized double-blind controlled crossover study にて検討した。その結果 UVA1 療法と Narrow-band UVB 療法とも同等に有効であることを示した。

3) UVA1 療法

UVA1 療法は UVA のうち 340-400nm という長波波長の光線を用いる方法である。130J/cm という大量の UVA1 を照射する方法も報告されている(7)。Krutmann ら(7)は高照射量 UVA1 とステロイド外用、UVA/UVB 混合照射の効果を multicenter trial にて比較検討し、high dose UVA1 は急性増悪した皮疹に対してステロイド外用薬と同等の効果を示し、UVA/UVB 療法よりも有意(P<0.0001)に効果があることを示した。Dittmar ら(12)は UVA1 療法の照射量の検討を randomized, controlled, prospective pilot study で行った。その結果、増悪したアトピー性皮膚炎には高照射量(max.single dose of 130J/cm², max. cumulative dose 1840J/cm²)と中等度照射量(max single dose of 65J/cm², max.cumulative dose 975J/cm²)が有効であること、低照射量(max.single dose of 20J/cm², max. cumulative dose 300J/cm²)では効果がないことを報告した。Tzaneva ら(13)は重症アトピー性皮膚炎患者の UVA1 療法の有効な照射量(high dose, medium dose)を investigator-blinded, bilateral comparison study にて検討した。その結果、中等度照射量 UVA1 療法は高照射量 UVA1 療法と同等に有効であることが示した。

4) Excimer Laser 療法

Excimer Laser 療法は 308nm の波長の光線を使う方法である。ターゲット型照射方法であり、無疹部皮膚に対する不必要な照射を避けることができることが特徴である。

今のところオープン試験のみでランダム化比較試験(RCT)は行われていないが、アトピー性皮膚炎に対する有効性の報告がはじめている。Nisticòら(14)によるとアトピー性皮膚炎患者に対する週一回の Excimer Light 照射で SCORAD が平均で 12.3 から 4.6 に改善したと報告している。

2. 有害性

紫外線療法、中でも PUVA 療法の副作用は急性(光毒性急性皮膚症、色素沈着)と慢性(慢性光線性皮膚変性、白内障、発癌)に大別される。しかし、重要な副作用は発癌の問題である。

Medline にて Key word を(skin cancer) AND (ultraviolet therapy)とし clinical trial, human の limits をかけて、また医中誌においては検索式を(光線療法 OR PUVA) AND 皮膚癌 AND 有害事象 RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究 CK=ヒトの limits をかけて過去の文献を洗い出した。その中より有用と思われる文献について考察した。上記の方法では検出されなかった論文でも重要と思われるものについては採用した。これらの中から有用な文献を拾い出して報告する。PUVA 療法は皮膚癌、特に有棘細胞癌、メラノーマのリスクとなる。アトピー性皮膚炎患者の PUVA 療法においても有棘細胞癌の多発例の発生を見ている(10)。有棘細胞癌の発癌リスクが照射回数と用量に依存することから、British Photodermatology Group(4) は PUVA 療法は回数 200 回以下、総照射量は一生に 1000J/cm² 以下とすべきであるとしている。Sternら(16)は PUVA と有棘細胞癌のリスクの meta-analysis において、200 回あるいは 2000J/cm² 以上の照射群での発癌率は 100 回あるいは 1000J/cm² 以下の照射群の 14 倍高いことを報告している。Lindelofら(17)は PUVA と発癌の関係についての大規模な疫学的研究を行い、200 回以上 PUVA 照射を受けた患者は一般の有棘細胞癌の頻度の実に 30 倍以上を示すことを明らかにしている。Sternら(18)はまた、300 回以上の PUVA 照射を受けた患者の 25% は 15 年間に有棘細胞癌が発生していること、メラノーマも用量依存的に発生することを報告している。Stern の Cohort study(19)によると、PUVA 高照射量群の方がメラノーマ発癌リスクが高いこと、時間の経過と共に発癌リスクが高くなることが示されている。しかし Lindelofら(20)の、スウェーデンの 4,799 名を用いた Cohort study ではメラノーマの増加は認められていないが、アメリカの 1380 人の Cohort study では総照射量が多いほどメラノーマの発癌リスクが高くなることが示されている。最近になって Narrow-band UVB 療法を受けた集団での皮膚癌の発生率調査が Manら(21)によって報告された。追跡機関の中央値は、4 年(0.04~13 年)、累積照射回数及び照射量の中央はそれぞれ 23 回(1~199 回)、13.337mJ/cm²(30~284.415mJ/cm²)であった。皮膚癌の発生数は有棘細胞癌 2 人、悪性黒色腫 2 人、基底細胞癌 10 人であった。有棘細胞癌と悪性黒色腫の発生率において Narrow-band UVB 療法との相関は認めないが、基底細胞癌の発癌リスクは高くなると結論している。しかし、Hannksela-Svahnら(22)の乾せん患者 158 人の cohort study で bath-PUVA と皮膚癌発生との間にはなんら相関がないと結論している。また Weischerら(23)の乾癬患者 195 人(Broad-band UVB 69 人、Narrow-band UVB 126 人)の Retrospective Study によると Hannksela-Svahnらの報告と

同様に光線治療と皮膚癌発生との間にはなんら相関がないとしている。

D. 考察

アトピー性皮膚炎の治療については、日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎ガイドライン(24)によると、ステロイド外用を基本とし、補助療法として抗ヒスタミン剤の内服を行うとされている。しかし、AD の中にはこれらの治療法に抵抗を示したり、ステロイドの長期外用や誤った使用法により副作用の発現例もまれではない。紫外線療法、特に PUVA 療法はこれら患者に用いられ効果を発揮することから、第 2 選択療法(セカンドライン)として認められている。Rook/Wilkinson/Ebling の Textbook of Dermatology(25)においてもその有用性からセカンドラインの治療法として紫外線療法が挙げられている。しかし、PUVA 療法の有効性報告のほとんどが比較群、コントロール群さえないオープン試験であるためランダム化比較試験(RCT)の基準を満たしていないため、EBM による有効性の評価の対象にならないのが現状である。また、紫外線療法と発癌との関係についても同様である。今後、紫外線療法と発癌の関係についても、人種差、スキンタイプ、性差、部位差、照射回数、総照射量などについて大規模な RCT を行い、PUVA 療法のガイドラインを作成する必要がある。一方、新しい紫外線療法である UVA1 療法や Narrow-band UVB 療法などでは RCT が行われ、EBM の評価に耐えられる報告が出始めている。

紫外線療法には発癌の問題があり、その適応にあたっては慎重に対処することが必要であろう。

E. 結論

1. PUVA 療法は重症アトピー性皮膚炎に対しては UVB 療法より優れた効果を発揮する。
2. UVB 療法は中等症アトピー性皮膚炎には有効である。
3. Narrow-band UVB 療法は中等症から重症アトピー性皮膚炎に有効である。
4. Narrow-band UVB 療法と UVA1 療法は同等に有効な効果を示す。
5. UVA/UVB 混合照射単独群より外用併用群の方が効果が早く、UVB の照射量が減少する。
6. 高照射量 UVA1 は急性増悪したアトピー性皮膚炎に対しステロイド外用薬と同等の効果を示す。
7. 中等度照射量 UVA1 療法は高照射量 UVA1 療法と同等に有効である。
8. 紫外線療法には発癌性があり、特に有棘細胞癌とメラノーマの発症は照射回数、総照射量に依存する。

F. 健康危険情報

紫外線療法には発癌性があり、慎重に適応を選んで施行すべきである。

文 献

1. Morison WL, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Oral photochemotherapy of atopic eczema. Br J Dermatol, 98, 25-30, 1978.
2. Jekler J, Larko O. Phototherapy for atopic dermatitis with ultraviolet A(UVA), low-dose UVB and combined UVA and UVB. two paired comparison studies. Photodermatol Photomed, 8, 151-156, 1991.

3. Yoshiike T, Aikawa Y, Sindhvananda J, Ogawa H. *J Dermatol Sci*, 5, 50–53, 1992
4. British Photodermatology Group. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. 130, 246–255, 1994.
5. Der-Petrossian M, Seeber A, Honigsmann H, Tanew A. Half-side comparison study on the efficacy of 8-methoxypsoralen bath PUVA versus narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with severe chronic atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 142, 39–43, 2000.
6. Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomized controlled trial. *Lancet*, 357(9273), 2012–2016, 2001.
7. Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, et al. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: Results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*. 38, 589–593, 1998.
8. Valkova S, Velkova A, UVA/UVB phototherapy for atopic dermatitis revisited. *J Dermatolog Treat*. 2004; 15(4):239–44
9. Krutmann J, Morita A: Therapeutic photomedicine phototherapy. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 6thed, McGraw-Hill, New York, 2003:2469–2477
10. Majoie IM, Oldhoff JM, Van Weelden H, et al. Narrowband Ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Dermatol*. 2009;60(1):77–84
11. T.Gambichler, N.Othlinghaus, N.S.Tomi, et al. Medium-dose ultraviolet(UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *Br J Dermatol*, 2009;160:652–658.
12. Dittmar HC, Pflieger D, Schopf E, Simon JC. UVA1 phototherapy. Pilot study of dose finding in acute exacerbated atopic dermatitis. *Hautarzt*, 52, 423–427, 2001.
13. Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, Honigsmann H, Tanew A. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 45, 503–507, 2001.
14. Steven Paul Nisticò, Rosita Saraceno, Elisabetta Capriotti, Catia De Felice, Sergio Chimenti. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2008, 26(1): 14–18.
15. Kirby B, Chalmers RJG. Multiple squamous cell carcinomas following photochemotherapy for atopic eczema. *Clin Exp Dermatol*, 24, 336, 1999
16. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). *Arc Dermatol*. 134, 1582–1585, 1998.
17. Lindelof R, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larko O, Johannesson A, Berne B, Christensen OB, Andersson A, Torngren M, Molin L, Nylander-Lundqvist E, Emtestam L. PUVA and cancer: a large-scale epidemiological study. *Lancet*. 338, 91–93, 1991.
18. Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatment for severe psoriasis. *Cancer*, 73, 2759–2764, 1994.
19. Stern RS, the PUVA Follow-up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol*. 44, 755–761, 2001.

20. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larko O, Johannesson A, Berne B, Ljunggren B, Andersson T, Molin L, Nylander-Lundqvist E, Emtestam L. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol*, 141, 108-112, 1999.
21. I Man, I K Crombie, R S Dawe, et al. The photocarcinogenic risk of narrowband UVB(TL-01) phototherapy: early follow-up date. *Br J Dermatol*, 2005; 152: 755-757
22. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Koulu L, Jansen CT, Karvonen J. Cancer incidence among Finnish psoriasis patients treated with 8-methoxypsoralen bath PUVA. *J Am Acad Dermatol*, 40, 694-696, 1999.
23. M Weischer, A Blum, F Eberhard, et al. No Evidence for Increased Skin Cancer Risk in Psoriasis Patients Treated with Broadband or Narrowband UVB phototherapy: A First Retrospective Study. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 370-374
24. 日本皮膚科学会、アトピー性皮膚炎治療ガイドライン作成委員会、川島 眞、瀧川雅浩、中川秀己、古江増隆、飯島正文、飯塚 一、伊藤雅章、塩原哲夫、竹原和彦、玉置邦彦、宮地良樹、橋本公二、吉川邦彦。日本皮膚科学会編 アトピー性皮膚炎治療ガイドライン。日皮会誌、110, 1099-1104, 2000.
25. Holden CA et al. Atopic dermatitis: in Rook/Wilkinson/Ebling, *Textbook of Dermatology*, 6th ed. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. Blackwell Science, Oxford, 681-708, 1998.