

臨床トピックス

難治性皮膚疾患への新たな光線療法の応用

森田明理*

内容紹介

名古屋市立大学皮膚科では、過去にさかのぼれば、外用 PUVA 療法を開発し、近年では、311 nm ナローバンド UVB、ターゲット型光線療法である 308 nm エキシマライト、312 nm ターゲット・フラットタイプ・ナローバンド UVB などの開発を進めてきた。今後は、新たな UVA1 療法、さらには在宅光線療法の開発も進めていく。皮膚科疾患においても、生物学的製剤の登場によって、医薬品費は急増した。その中で比較的安価な光線療法については、波長特性とメカニズムをベースにして、生物学的製剤と同等の効果が得られるように開発を進めていきたい。

はじめに

名古屋市立大学皮膚科(以下、当教室と略す)の過去を振り返れば、1968年に皮膚科第2代教授として東京大学から着任された水野信行先生によって、その21年間の在籍のあいだに光線療法に関する大きな実績が作られた。いまから45年前の1975年、水野教授らによる外用 PUVA (Psoralen [ソラレン]+ UVA) 療法が、世界に先駆けて、本邦でスタートした。その効果は、当時の乾癬に対する治療としては群を抜き、画

期的な治療であったと思われる。

1970年代初め、尋常性乾癬に対する治療は、ステロイド外用治療とゲッカーマン療法(コールタール+紫外線)が主体であった。PUVA療法については、現在のような手技は確立されていなかった。大野盛秀先生が名古屋市立大学皮膚科同門会会報第11号(1998年11月10日)に書かれているように、「手技がまったく手探りの状態であるため、処置に手間暇がかかる上に、水疱などの急性副作用を引き起こして患者さんに嫌がられ、術者らは困り果てながらPUVA療法を実施していた」という。このような状態の中、教室員総出で治療に取り組み、1972年末頃には、尋常性乾癬に対する外用PUVA療法を確立させた。さらに水野教授らは、治療法の確立のみならず、PUVA療法、UVB療法に使用する国産の照射装置の開発・臨床応用も行った。その結果、当教室にはPUVA療法などをはじめとした光線療法に関する膨大なノウハウが蓄積された。

その後、PUVA療法におけるいくつかの問題を解決するため、乾癬皮疹に対して複数の波長を照射した。その効果と紅斑反応から311~313 nmの優位性が明らかとなり、きわめて幅の狭い波長特性をもった光線療法(紫外線療法)が開発された。光線療法を最適化するには、紫外線でも短波長側を使用しないことで、過剰な紅斑反応を抑えながらも治療効果を高めることであり、それが一般診療でも使いやすい治療方法につながった。きわめて幅の狭い波長特性をもった光線療法(紫外線療法)が311 nm ナローバンド UVB 療法とい

— Key words —
エキシマライト, ナローバンド UVB, PUVA, UVA1, UV-LED

*Akimichi Morita: 名古屋市立大学大学院医学研究科加齢・環境皮膚科学

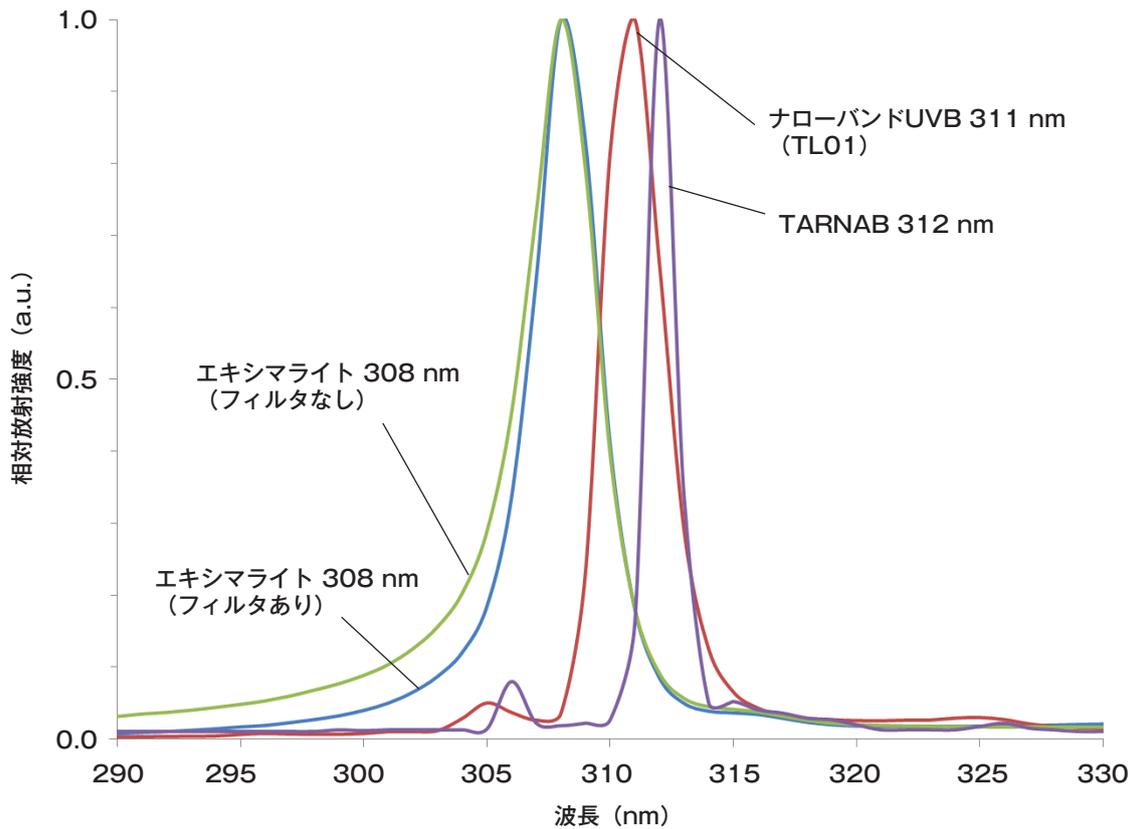


図1 311 nm ナローバンド UVB・308 nm エキシマライトの分光分布

うものである。

ナローバンド UVB は、通常の UVB (ブロードバンド UVB) とは違い、ピークだけでなくほとんどが 311 ~ 312 nm に分布する非常に幅の狭い波長で、フィリップス TL01 というランプが用いられる (図 1)。2002 年の国産照射器の上市と共に一般臨床レベルでの治療が進み、乾癬、白斑、アトピー性皮膚炎などでは使用頻度が高くなり、クリニックや病院などで広く使用されている。しかしながら、311 nm ナローバンド UVB で使用される TL01 は、水銀を封入した蛍光灯であるため、環境の面からも新たな光源が期待される場所である。2013 年に「水銀に関する水俣条約」という国際条約が結ばれ (発効は 2017 年)、今後特殊用途として 10 年の製造・輸出入は認められるが、TL01 の使用は次第に制限がかかるであろう。2008 年には、ナローバンド UVB から、わずか 3nm 短波長側に波長のピークをずらした 308 nm エキシマライトが登場し、局所的な照射方法、ターゲット型光線療法として普及した。

当教室に膨大に蓄積されたノウハウから、これらの国産ナローバンド UVB、さらには 308 nm エキシマ

ライトの開発を進めてきたが、今後、さらに波長特性を生かした紫外線療法として、波長をコントロールしやすい深紫外光 LED の開発と共に、いよいよ UV-LED 照射機器が登場することが予想される (図 2)。皮膚がんに対する光線力学療法などが海外で一部使用されているが、本邦では行われていない治療方法である。Made in Japan の機器開発が今後大いに期待される部分でもある。

I. どのように乾癬に有効な波長が発見されたか？

1. 311 nm ナローバンド UVB

1976 年の Fisher らの報告¹⁾では、UVB 領域の 313 nm, UVA 領域の 334 nm と 365 nm, 可視光線領域である 405 nm (ブルーライト) を乾癬皮疹に照射したところ、334 nm 以降の UVA 領域では 30 J/cm^2 の照射量であるが、313 nm が乾癬に対してもっとも効果があることがわかった。また、1981 年の Parrish らの報告²⁾によれば、UVC 領域から 254 nm, UVB 領域から 280 nm, 290 nm, 296 nm, 300 nm, 304 nm,

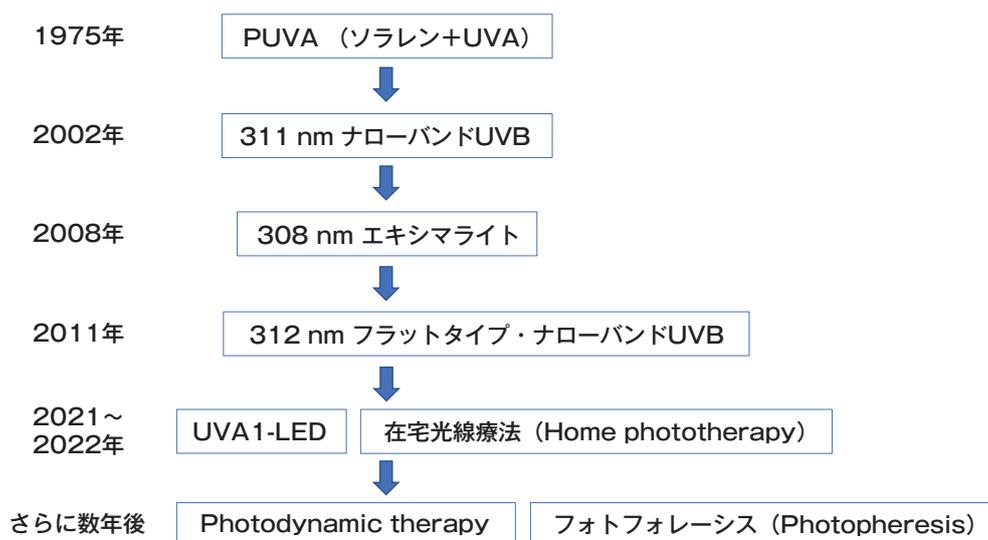


図2 紫外線療法の歴史と未来

313 nm で、296 nm 以上であれば紅斑反応を生じる照射量で乾癬に効果がみられたが、290 nm 以下では紅斑反応が生じるのみで効果はみられなかった。313 nm のみが紅斑を生じる照射量以下でも効果がみられた。313 nm では最小紅斑量 (minimal erythema dose : MED) 以下でも乾癬に効果があることが明らかとなり、MED を基準とするスタンダードレジメンという照射方法が確立されるに至った。基本として、紅斑を生じない照射量で治療を行うため非常に扱いやすく、効果が得られやすいことが、本邦・海外で汎用されることになったと思われる。この研究成果によって、1980年代前半にオランダ フィリップス社で、ピーク値 311 ± 2 nm のナローバンド UVB (フィリップス TL01) が開発された。ナローバンド UVB は、中波長紫外線の領域に含まれる非常に幅の狭い波長 (311 ± 2 nm) の紫外線である (図 1)。

ナローバンド UVB の照射方法には、① MED を基準とした照射方法、② スキンタイプを基準とした方法、③ 初回照射量・増量幅も一定した方法が取られるが、スキンタイプを用いた方法は本邦ではあまり行われてはいない。乾癬では、どの施設でも同様に効果が得られやすい、スタンダードレジメンと言われる MED を基準とした代表的な照射治療が推奨されるが³⁾、現在では、日本人の平均 MED (約 700 mJ/cm^2) の半分～70% で開始し、その後、20% 増量を行うことが多くの施設で行われている。紅斑を生じにくいいため、照射機器としては扱いやすく、治療効果も得やすい。乾癬、

白斑、アトピー性皮膚炎、皮膚 T 細胞性リンパ腫などに使用され、2020 年 4 月の保険診療の改定では、円形脱毛症に対してナローバンド UVB 治療が認められた。

2. 308 nm エキシマライト

ナローバンド UVB 治療では、正常部位の皮膚への照射が成されるため、無疹部において不必要な光老化や発がんのリスクが高くなること、頻回および比較的長期間の照射が必要であること、本治療のみで十分な効果を得るためには 1 週間に 2 回以上の照射が必要であることなどが問題となってきた。特に、働く世代に対して光線療法を継続的に行うことは、労働生産性の意味から見ても次第に難しくなり、また高齢者では、頻回にクリニックを含めた医療機関を受診することが困難となることから、在宅光線療法 (Home phototherapy) の必要性があると考えられる。光線療法は、乾癬やアトピー性皮膚炎などの生物学的製剤に比べて安価であり、また大きな副作用もないことから、今後医療費の軽減を考える上で、重要な位置づけとなることは間違いないだろう。そのためには、疾患ごとの照射プロトコルの確立や、照射回数や週当たりの受診数を少なくすることが、現在の光線療法での課題である。

これらの解決方法のひとつとして、乾癬や白斑皮膚疹部のみ照射されるターゲット型光線療法が考案され、開発が行われた。308 nm エキシマライトが代表的なターゲット型光線療法の光源である。

エキシマ(excimer)とは、excited dimmer (励起2量体)からの造語で、励起2量体からの発光がエキシマ発光と呼ばれる。エキシマライト療法には誘電体バリア放電エキシマランプが用いられている。誘電体バリア放電エキシマランプは、エキシマガスの励起により各種の波長を放射することができるが、現状、Ar: 126 nm, F₂: 158 nm, Xe: 172 nm, KrF: 249 nm, Cl: 259 nm, XeCl: 308 nmが商品化されている。医療への光放射の応用としては、XeCl: 308 nmが用いられている。図1に示すように、エキシマランプには、308 nmよりも短波長側の紫外線が含まれるため、ナローバンドUVBに比べると紅斑反応を惹起しやすい。照射機器にもよるが、MEDはナローバンドUVBに比べ、1/2~1/5程度になる。

ターゲット型光線療法であるエキシマライト療法は、乾癬では初回を含めMED以上で照射されることが多く、さらに増量幅も1MED以上であり、強力に照射を行うが、白斑ではナローバンドUVBと同様に照射されることが多い。当教室では、1MEDから開始し、20%ずつ増量、もしくは0.1 J/cm²の増量を行うような照射を行っている。乾癬と掌蹠膿疱症に対してのエキシマライトの効果では、乾癬患者35例に週2回照射し、改善74.6%、寛解36.7%が得られた。また、掌蹠膿疱症の患者15例に対して週1回照射し、改善52.5%、寛解6.7%が得られ、高い効果が確認された⁴⁾。エキシマライト照射によって、掌蹠膿疱症患者の末梢血中で制御性T細胞の誘導・上昇がみられ、寛解期間が長くなることとの関与が推定された⁵⁾。

3. 312 nm ターゲット・フラットタイプ・ナローバンドUVB

エキシマランプは高輝度であるため、比較的短時間で照射を行うことが可能であるが、紅斑や色素沈着が生じやすく、照射にはある程度の習熟が必要である。当教室では、効果や安全性が高く、省スペース・省エネルギー(発熱量を少なく)、環境にやさしい(水銀を使用しない)ユーザーフレンドリーな照射機器が必要と考え、従来型のTL01ランプとは異なる新たな蛍光体[YAl₃(BO₃)₄:Gd]を用いた平面発光ランプを開発し、臨床応用に成功した^{6,7)}(製品名TARNAB)。

TARNAB(ターナブ)の波長特性は、ピーク波長が312 nmであり、波長幅が非常に短い。従来のナローバンドUVB光源に比べ、薄型で均一にターゲット照射を可能にする光源であり、高出力・小型・軽量であることが特徴である。また、スタートアップ(起動時間)が早く、発熱量が少なく、水銀フリーで環境にも配慮

したデバイスである。持ち運びが可能なため、往診などに持参することができる。また、付属のMEDアタッチメントを装着することにより、MED測定(簡易)を可能とした⁷⁾。

II. UVA1 療法(340~400 nm)

UVA1療法は、UVAのうち長波長側340~400 nmを用いる光線療法である。UVAの短波長側はUVA2(320~340 nm)と言われ、紅斑反応を惹起し、光生物学的にはUVBに類似していると考えられているため除かれた(図3)。T細胞が真皮に浸潤することが病態と考えられるアトピー性皮膚炎、T細胞リンパ腫、異汗性湿疹などの皮膚疾患にUVA1が有効である。これらの疾患に対する作用機序のひとつとして、浸潤T細胞がアポトーシスに陥り、病変がよくなることを明らかにしてきた⁸⁾(図4)。また、全身性強皮症の硬化部位に対しても、浮腫の軽減や硬化の改善などの有効性を明らかにすると共に、その奏効機序としてコラゲナーゼの誘導、TGF-βタイプIIレセプターの発現低下を明らかにした^{9,10)}(図4)。メチルハロゲンランプの3枚のフィルターを用いて、340~400 nmを出力する照射機器は特別であることから、必要電力量が多く、本邦では未承認の機器であった。照射方法は、UVAの光線過敏がある人への照射を防ぐため、10~30 J/cm²で開始し、その後、60~90 J/cm²で照射する定量照射が用いられる。比較的容易な方法である。

アトピー性皮膚炎に対するUVA1では、真皮に浸潤するCD4陽性T細胞の減少と共に、皮疹の軽快がみられた。同時に、照射1回ごとにCD4陽性T細胞のアポトーシスを解析したところ、照射回数に従ってその数が増加することが明らかとなった^{8,11)}。また末梢正常T細胞に比べ、悪性T細胞のほうがUVA1によってアポトーシスに陥りやすいことを見出し、悪性T細胞は末梢白血球に比べ紫外線に対して感受性が高いこと、すなわちUVA1によって選択的に悪性細胞がアポトーシスに陥ることが、治療として有利に働くであろう¹²⁾。

III. 在宅光線療法

海外では、在宅光線療法でナローバンドUVB療法を行うことは、臨床試験や実績で治療効果、安全性については問題ないとされ、外来での照射と較べて、医療経済上のメリットや患者のQOL(quality of life)から考えると、有利な点が多い。いまのところ、本邦では在宅光線療法として承認を受けた照射機器はなく、

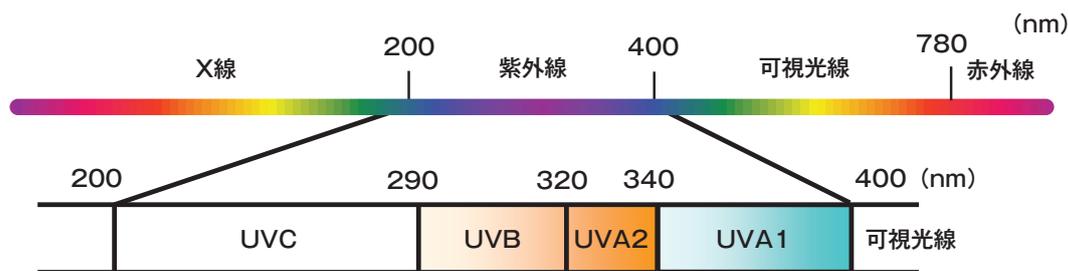


図3 紫外線波長

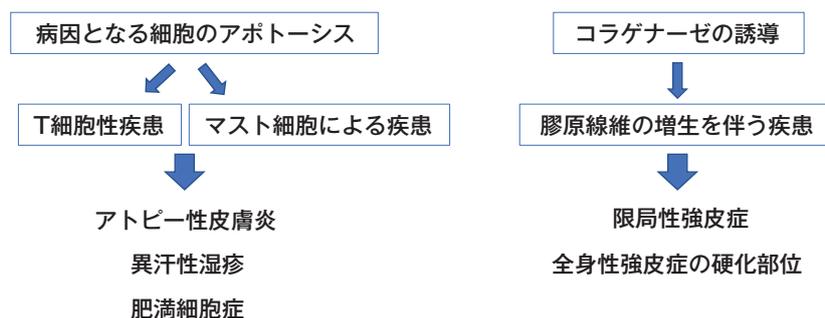


図4 UVA1療法の作用メカニズム

まだ実施されていない。現在、本邦での在宅光線療法は開発段階である。QOLを第一に考えれば、在宅で扱いやすい照射機器の開発、安全で患者の経済的負担が少ないレンタル・管理システム作り、医療者、行政の理解、保険点数(在宅光線療法指導管理料)の設定など解決すべき課題は多いが、今後十分検討に値する治療法であろう。さらに、電子カルテと在宅光線療法機器をインターネットで結び、治療状況を電子カルテ内に読み込むか、もしくはICチップなどに照射量や回数を入れて、在宅光線療法の安全性を高く、また有効性が出るようにしていくかなどの機器開発が期待される部分でもある。

利益相反

筆者は本論文について、ウシオ電機株式会社、澁谷工業株式会社、株式会社インフォワードにおいて、利益相反を有している。

文献

- 1) Fischer T : UV-light treatment of psoriasis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1976 ; **56** : 473-479.
- 2) Parrish JA, et al : Action spectrum for phototherapy of

psoriasis. J Invest Dermatol 1981 ; **76** : 359-362.

- 3) Krutmann J, et al : Therapeutic photomedicine phototherapy : in Fitzpatrick's Dermatology in general medicine, 6th ed. Freedberg IM, et al ed. McGraw-Hill, New York 2003 ; 2469-2477.
- 4) Han L, et al : Evaluation of 308 - nm monochromatic excimer light in the treatment of psoriasis vulgaris and palmoplantar psoriasis. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2008 ; **24** : 231.
- 5) Furuhashi T, et al : Efficacy of excimer light therapy (308 nm) for palmoplantar pustulosis with the induction of circulating regulatory T cells. Exp Dermatol 2011 ; **20** : 768-770.
- 6) Nishida E, et al : Successful treatment of psoriasis vulgaris with targeted narrow-band UVB therapy using a new flat-type fluorescent lamp. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2011 ; **27** : 248-250.
- 7) Morita A, et al : Feasibility and accuracy of a newly developed hand-held device with a flat-type fluorescent lamp for measuring the minimal erythema dose for narrow-band UVB therapy. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2009 ; **25** : 41-44.
- 8) Morita A, et al : Evidence that singlet oxygen-induced human T-helper cell apoptosis in the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. J Exp Med 1997 ; **186** : 1763-1768.
- 9) Morita A, et al : UltravioletA-1 (340-400 nm) phototherapy

- for scleroderma in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; **43** : 670-674.
- 10) Yin L, et al : The crucial role of TGF-beta in the age-related alterations induced by ultraviolet A irradiation. *J Invest Dermatol* 2003 ; **120** : 703-705.
- 11) Krutmann J, et al : Mechanisms of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999 ; **4** : 70-72.
- 12) Yamauchi R, et al : Different susceptibility of malignant versus nonmalignant human T-cells towards ultraviolet A-1 radiation-induced apoptosis. *J Invest Dermatol* 2004 ; **122** : 477-483.