



# 乾癬の光線療法

# M10: 乾癬の光線療法

## 項目

- 近代光線治療の歴史
- 主な光線療法
- MPD、MED、MRD
- 日本のガイドライン
  - 絶対的禁忌・相対的禁忌
  - 作用メカニズム
  - 種類と特徴
  - 併用療法

# 近代光線治療の歴史

1974年

内服Psoralen-Ultraviolet A (PUVA)による乾癬治療を実施<sup>1</sup>  
(Parrish JA, et al.)

1984年

ピーク波長  $311 \pm 2\text{nm}$  UVB蛍光管(TL/01)開発  
(Philips社)

2000年

308nm エキシマレーザー発売  
(PhotoMedex社)

2002年

国産初のナローバンド UVB照射器発売  
(現 村中医療器株式会社)

2006年

308nm エキシマライト発売  
(PhotoMedex社)

UVB: Ultraviolet B



# 主な光線療法

## PUVA療法

内服  
外用  
PUVA バス

## UVB照射療法

ブロードバンド  
ナローバンド  
ターゲット型(エキシマライト、平面光源)

PUVA: Psoralen-Ultraviolet A, UVB: Ultraviolet B

# MPD、MED、MRD

## MPD(minimal phototoxic dose:最少光毒量)

メキサレン内服2時間後に、UVAを健常皮膚に照射する。  
15分から5分毎に照射時間を延長し、最大60分照射する。  
72時間後に出現する紅斑、色素沈着を起こす最少エネルギー量のこと。

## MED(minimal erythema dose:最少紅斑量)

UVBを $25\text{mJ/cm}^2$ より段階的に( $25\text{mJ/cm}^2$ ずつ)增量して、 $200\text{mJ/cm}^2$ まで照射する。  
24時間後の紅斑を生じる最少の照射量のこと。  
日本人のMEDは $50\sim 100\text{mJ/cm}^2$ 。

## MRD(minimal response dose:最少反応量)

UVAを $5\text{J/cm}^2$ より照射し、 $7.5$ 、 $10\text{J/cm}^2$ と增量し、 $48\sim 72$ 時間後に紅斑が生じるかを見る。  
紅斑が生じた場合には、光線過敏あり。  
日本人のMRDは、UVAで $30\text{J/cm}^2$ 以下では紅斑はみられない。

# 乾癬の光線療法ガイドライン 乾癬の紫外線療法の絶対禁忌・相対禁忌

## 絶対禁忌

- 1) 皮膚悪性腫瘍の合併あるいは既往歴のある者
- 2) 高発癌リスクのある患者(dysplastic nevus syndrome、色素性乾皮症、過去に砒素の内服や接触歴、放射線(電子線・X線)照射歴のある者など)
- 3) 顕著な光線過敏を有する者(色素性乾皮症などの遺伝性光線過敏症、白皮症、ポルフィリン症、光線過敏性膠原病など)

## 内服PUVAの場合

- 4) 妊娠中や授乳中の女性
- 5) シクロスボリンやメソトレキサート治療中またはその既往がある場合

## 相対禁忌(避けたほうがよい症例、実施の際には厳重な経過観察が必要)

- 1) 光線過敏がある場合、光過敏症を有する薬剤、免疫抑制薬を内服中の者
- 2) 白内障、光線増悪性自己免疫性水疱症(天疱瘡、類天疱瘡など)、重篤な肝・腎障害を合併する者(ただし内服PUVA)
- 3) ソラレン過敏症、日光照射・PUVA治療で乾癬の症状が悪化した既往を持つ者
- 4) 10歳未満の者(ターゲット型光線療法を除く)

# 乾癬の光線療法ガイドライン 光線療法の作用メカニズム

1. サイトカイン・ケモカインなどの液性因子への影響
2. 接着分子などの細胞表面の分子の発現変化
3. 病因となる細胞のアポトーシス誘導
  - ナローバンドUVBでは、真皮に十分な紫外線が届き、病因となるT細胞のアポトーシスを引き起こす
4. 制御性T細胞の誘導
  - 紫外線により抗原特異的な免疫抑制が誘導され、さらに制御性T細胞が誘導されると考えられている
  - マウスでは、UVBにより接触過敏反応や遅延型反応が抑制されるが、その際、制御性T細胞が誘導される
  - PUVAバス照射前後で制御性T細胞の誘導が認められた

# 乾癬の光線療法ガイドライン

## 光線療法の種類と特徴①

	NB-UVB	ターゲット型光線療法	PUVA		
			内服PUVA	外用PUVA	PUVAバス
概要	メトキサレンを必要としない。 放射大域幅の非常に狭い(311~312nm)光源である。	限局性の病変や特定の病変に局所的に照射でき、皮膚癌・光老化のリスクを抑える。	メトキサレンの併用方法により内服・外用・PUVAバスの3種類で行われる。内服PUVAは日常生活の制限が大きいため入院で行われることが多い。外用PUVAも外用部位の遮光が必要となる。PUVAバスの場合、メトキサレンの作用が数時間でなくなるため、日常生活での制限がほとんどない。		
照射方法	・MEDを基準とした照射方法。 ・MEDを測定しない場合は、0.3~0.5J/cm <sup>2</sup> で開始、0.05~0.1J/cm <sup>2</sup> ずつ增量、最大1.5J/cm <sup>2</sup> (日本人の平均2MED程度)	初回を含め、MED以上の量で照射することが多い。增量幅も20%~1MEDとNB-UVBに比べ、增量幅も大きい。	0.6mg/kgメトキサレンを内服し2時間後にUVA照射。最少光毒量の1/3~1/2の照射量から開始、適宜20~50%ずつ增量。 翌日まで太陽光からの遮断が必要。	0.3%メトキサレンを皮疹部に塗布直後から2時間後にUVA照射。最少光毒量の1/3~1/2の照射量から開始、適宜20~50%ずつ增量。	0.0001~0.0002%メトキサレン入り37~40度の浴槽に15分間入浴し、直後にUVA照射。 初回照射0.2J/cm <sup>2</sup> から、0.5、0.8、1.1、1.9、2.3、2.8、3.3、4.0へ。

# 乾癬の光線療法ガイドライン

## 光線療法の種類と特徴②

	NB-UVB	ターゲット型 光線療法	PUVA		
			内服PUVA	外用PUVA	PUVAバス
位置付け	簡便性から光線療法の第一選択である	臨床症状が高度で病変が限局したものに適応	週2回の治療であれば、PUVAの方が、NB-UVBより効果が高く、長期間の効果の維持が可能。安全性の懸念、簡便性の面から使用頻度は少なくなっている		
効果	ブロードバンドUVBと比べ効果に優れ、効果発現も早く、寛解も長い  寛解にいたる症例は63%、治療回数25.3回、6ヶ月間寛解を維持した症例は12%との報告がある <sup>1)</sup>	95%以上の皮消失までの平均照射回数は10.6回、総照射量は6.1J/cm <sup>2</sup> との報告がある <sup>2)</sup>  維持療法については、最大照射間隔4週・計7回の照射によりPASI50を保ったと報告されている <sup>3)</sup>	ガイドライン掲載のプロトコールが最も有効なプロトコールである。 寛解率は88.2%、寛解までの照射回数は約20回、総照射量65.4J/cm <sup>2</sup> 、寛解期間は4～6.6ヶ月である <sup>4-5)</sup>		

森田 明理 ほか. 日皮会誌. 2016; 126: 1239-1262. より作表

1. Gordon PM, et al. J Am Acad Dermatol. 1999; 41:728-732.
2. Trehan M, et al. J Am Acad Dermatol. 2002; 47:701-708.
3. Housman TS, et al. J Dermatol Treat. 2004; 15:94-97.
4. 小林 桂子ほか. 日皮会誌. 2005; 115: 871-877.
5. 森田 明理 ほか. Monthly Book Derma. 2007; 132:137-141.

# 乾癬の光線療法ガイドライン ナローバンドUVB療法

- 311～312nmの放射帯域幅の非常に狭い光源
- メキサレン不要

## (照射方法)

- 主に、①MEDを基準とする方法、②初回照射量・増幅幅一定に照射する方法
- ナローバンドUVBの紅斑反応のピークは照射後24時間内であることから、連日照射可能
- 少なくとも1回/週の照射が必要
- 維持療法として、1回/月など照射間隔が開く場合は、紅斑反応が出やすくなるため減量を考慮
- 十分な効果が出ず継続的照射を行う場合には、総照射回数に十分な注意が必要

## (急性・長期副作用)

- 発癌性  
　今のところ臨床においてナローバンドUVBでは発癌性が少ないと推測  
(ナローバンドUVB $\leq$ ブロードバンドUVB、ナローバンドUVB<PUVA)
- 照射中に汗孔角化症が増加するとの報告有り

# ターゲット型光線療法（一例）

308nm



VTRAC  
(株式会社ジェイメック)



308 エキシマーシステム  
(株式会社アブソルート)



EXCILITE -  $\mu$   
(株式会社DEKA JAPAN、  
メトラス株式会社)



セラビームUV308 mini  
(ウシオ電機株式会社)

312nm



TARNAB  
(株式会社インフォワード)

# 乾癬の光線療法ガイドライン ターゲット型光線療法

- 限局性の病変や特定の病変を局所的に照射する
- 皮膚癌・光老化のリスクを下げ、健常皮膚の副作用を減らす
- 本邦では、エキシマライト、ナローバンドUVB(平面光源)が主に使われている

## (照射方法)

- 初回を含め、MED以上の量で照射することが多い
- 増幅幅は20%～1MED
- ナローバンドUVBと比較して照射率が一般的に高い。MEDがナローバンドUVBと比較して1/2-1/5程度となる

## (急性・長期副作用)

- 皮膚障害  
ナローバンドUVBと比べ、短波長側の紫外線が含まれているので紅斑反応が惹起されやすい → UVB紅斑、水疱、炎症後色素沈着を引き起こしやすい
- 重複照射  
重複照射や正常皮膚への照射は、水疱形成を起こしうる
- 発癌性  
長期的なデータはないが、照射率が高いため多数回の照射は避ける

# 乾癬の光線療法ガイドライン PUVA療法①

- 内服・外用・PUVAバスという3種類の方法で行われる
- 短期副作用：特に外用PUVAで、過剰照射にて光毒性反応（日焼け症状）
- 長期副作用：光老化、発癌

外用PUVAを400回(総照射量 1,000J/cm<sup>2</sup>)以上の照射で  
ボーエン病、日光角化症、基底細胞癌のリスクが約10%でみられた  
(本邦報告例)

	内服PUVA	外用PUVA	PUVAバス*
胃腸障害	しばしばあり	時にあり	なし
照射光線量	多く必要	内服より少ない	内服より少ない
血中濃度	個人差大	不明	内服PUVAの数%
光感受性ピーク	2時間	1~2時間	直後
眼への影響	あり	少ない	なし
肝機能障害	時にあり	なし	なし
外用の手間	一	広範な場合かかる	かからない
発癌性	あり (PUVAバスに比べて高い)	比較した論文がない	内服PUVAより少ない

\* PUVA バスのプロトコールは、名古屋市立大学病院皮膚科における光線治療例

# 乾癬の光線療法ガイドライン

## PUVA療法②

		内服PUVA	外用PUVA	PUVAバス*
方法	メキサレン	メキサレン0.6mg/kg の内服	0.3% メキサレン軟膏またはローションを顔面・陰部を除く皮疹部に外用	メキサレン0.0001%になるように37°Cから40°Cの温水に混和後、15分間入浴
	UVA照射タイミング	内服2時間後に照射	外用直後から2時間以内に照射(施設毎に時間を一定にする)	入浴後直ちに照射(10分以内が望ましい)
	初回UVA照射量	最少光毒量(MPD)の1/2から2/3	MPDの1/2から2/3	0.2J/cm <sup>2</sup>
	初回以降の增量方法	皮疹の改善度、副作用の有無を確かめながら20%ずつ增量	皮疹の改善度、副作用の有無を確かめながら20%ずつ增量	② 0.5 ③ 0.8 ④ 1.1, ⑤ 1.5 ⑥ 1.9 ⑦ 2.3, ⑧ 2.8 ⑨ 3.3 ⑩ 4.0
	最大照射量	1MPDまたは10J/cm <sup>2</sup>	3MPD	4.0～5.0J/cm <sup>2</sup>
	寛解導入時の治療回数	3回/週	3回/週	3～5回/週
日常生活の注意	照射当日	日光には当たらない。常時サングラスをかける。テレビをみない。読書・編み物など眼の酷使をしない	日光にはあたらない。遮光が必要	照射後2時間であれば、制限なし
	照射翌日	なるべく日光にはあたらない。外出時には、サングラスをかける。紫外線カットの衣類を着用	なるべく日光にはあたらない	通常の生活
	照射3日後	通常の生活	通常の生活	通常の生活

\* PUVAバスのプロトコールは、名古屋市立大学病院皮膚科における光線治療例

# 乾癬の光線療法ガイドライン 紫外線照射に当たって (Clinical Questionより)

## 照射回数制限について(推奨度:A(PUVA)、B(NB-UVB・エキシマライト))

外用PUVAは概ね400回。それ以上になる場合にはナローバンドUVBも含めて他の乾癬治療を行う。ナローバンドUVBであっても無制限には照射しない

## 維持療法について(推奨度:C1)

無制限の照射は行わず、一定時期に治療の見直しか寛解になった時点で照射を一時中止する

## 週当たりの照射回数について(推奨度:C1)

外来:十分な効果を得るために週2回以上の照射が必要

入院:週3-5回行い、皮疹が寛解した時点で終了する

照射間隔が伸びた場合には照射量を減量する

## 最大照射量(推奨度:C1)

ナローバンドUVBでは、概ね2MEDもしくは概ね1.5J/cm<sup>2</sup>

### 推奨度の分類

A:行うよう強く勧められる、B:行うよう進められる、C1:行うことを考えても良いが、十分な根拠がない  
C2:根拠(臨床試験や疫学研究による知見)がないので積極的に勧めない、D:行わないよう勧められる

# 乾癬の光線療法ガイドライン 光線療法と全身療法併用について (Clinical Questionより)

## シクロスボリンとの併用 (推奨度:D(PUVA)、C2(NB-UVB))

光線療法との併用により、悪性黒色腫以外の皮膚癌の発生率上昇

PUVA併用で有棘細胞癌の発生率が上昇

乾癬治療として光線療法の併用は行うべきでない

## エトレチナートとの併用 (推奨度:B(PUVA)、C1(NB-UVB))

光線療法との併用は、光線療法単独よりも有効性が高く、レチノイドの副作用が懸念される症例でなければ、安全性に注意しながら併用することが推奨される

NB-UVBでは、あまり推奨されない

(併用群はNB-UVB単独群と比較して寛解率がやや良好。総照射量がUVB単独と比較して1/3になったが、6ヶ月寛解維持率は単独照射群に劣っていた)

## 生物学的製剤との併用 (推奨度:C1(ターゲット型)、C2(全身照射))

生物学的製剤との併用は、有用性を示す根拠は限定的であり、リスク・ベネフィットを勘案して短期にとどめておくべきである

もしくは、局所照射としてのターゲット型光線療法にとどめるべきである

### 推奨度の分類

A: 行うよう強く勧められる、B: 行うよう進められる、C1: 行うことを考慮しても良いが、十分な根拠がない  
C2: 根拠(臨床試験や疫学研究による知見)がないので積極的に勧めない、D: 行わないよう勧められる



# 乾癬における生物学的製剤の使用指針および 安全対策マニュアル

## 併用療法

### 全身療法との併用

- 生物学的製剤を他の全身療法や、全身に対する紫外線療法と併用した際の有効性や安全性については確立されていない。これらの治療法を併用する必要がある場合には、リスク・ベネフィットを慎重に検討し、併用開始後は十分な経過観察を行う必要がある

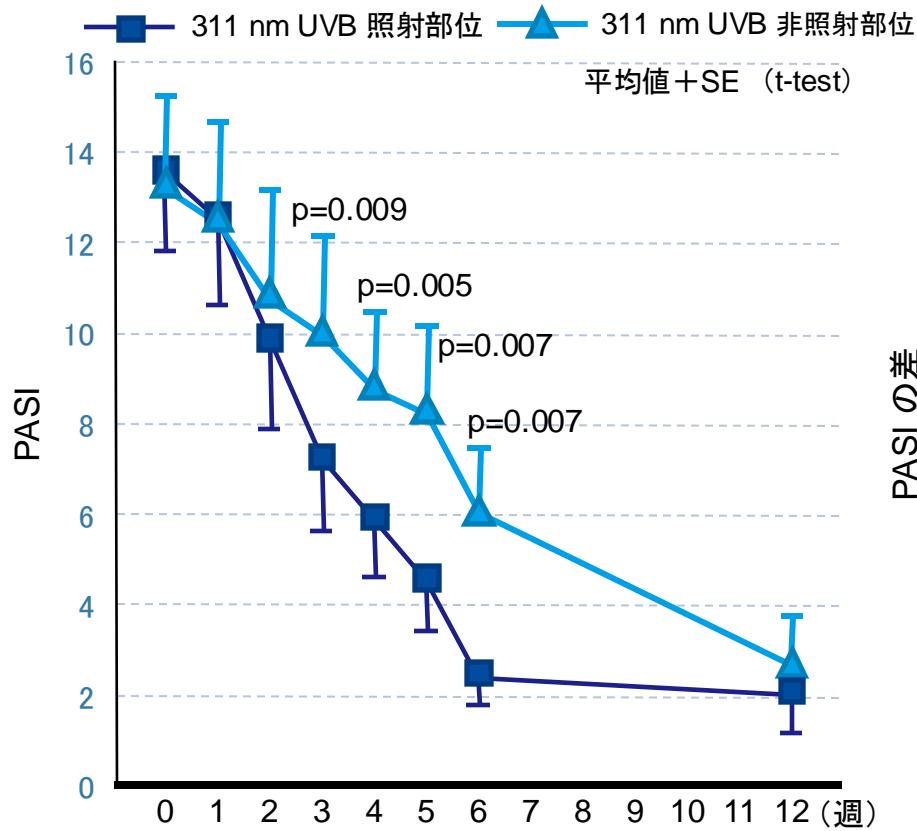
しかし、導入時の効果発現まで、そして継続使用時の効果減弱に一時的に併用したとの報告がある

# 生物学的製剤との併用療法

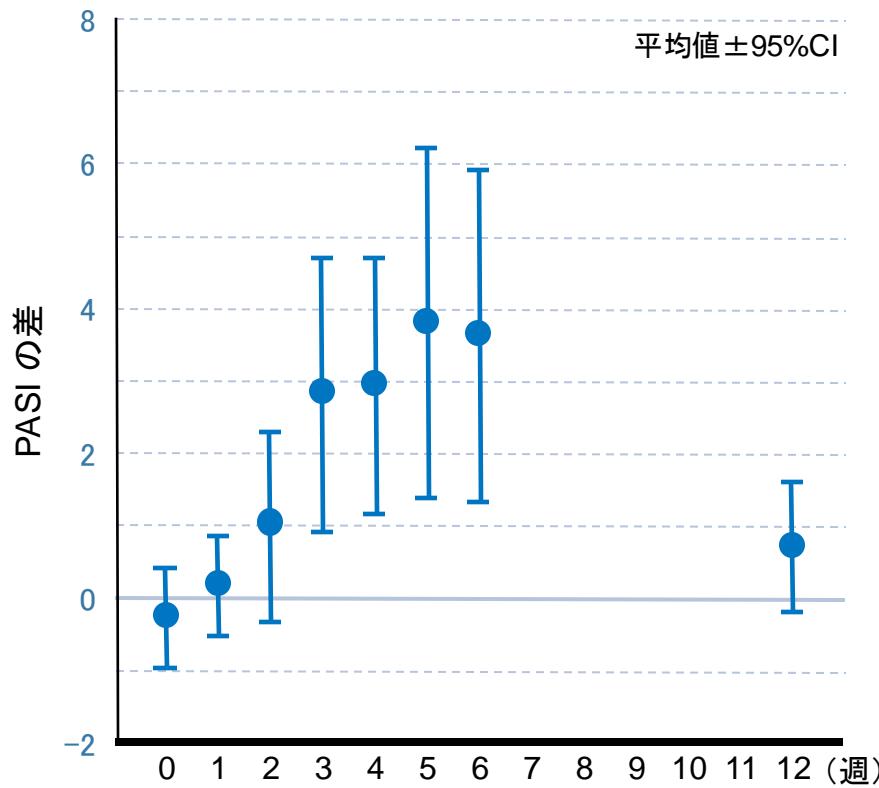
- 生物学的製剤と短期間の全身に対する紫外線療法の併用にて、早期に皮疹の改善がみとめられた報告がある<sup>1,2</sup>
- 生物学的製剤無効時に、ターゲット型照射器に限り局所に照射することにより皮疹の改善が期待できる<sup>3</sup>

# ウステキヌマブと光線療法の併用①（海外データ）

## 12週のPASIの推移



## UVB照射の有無によるPASIの差



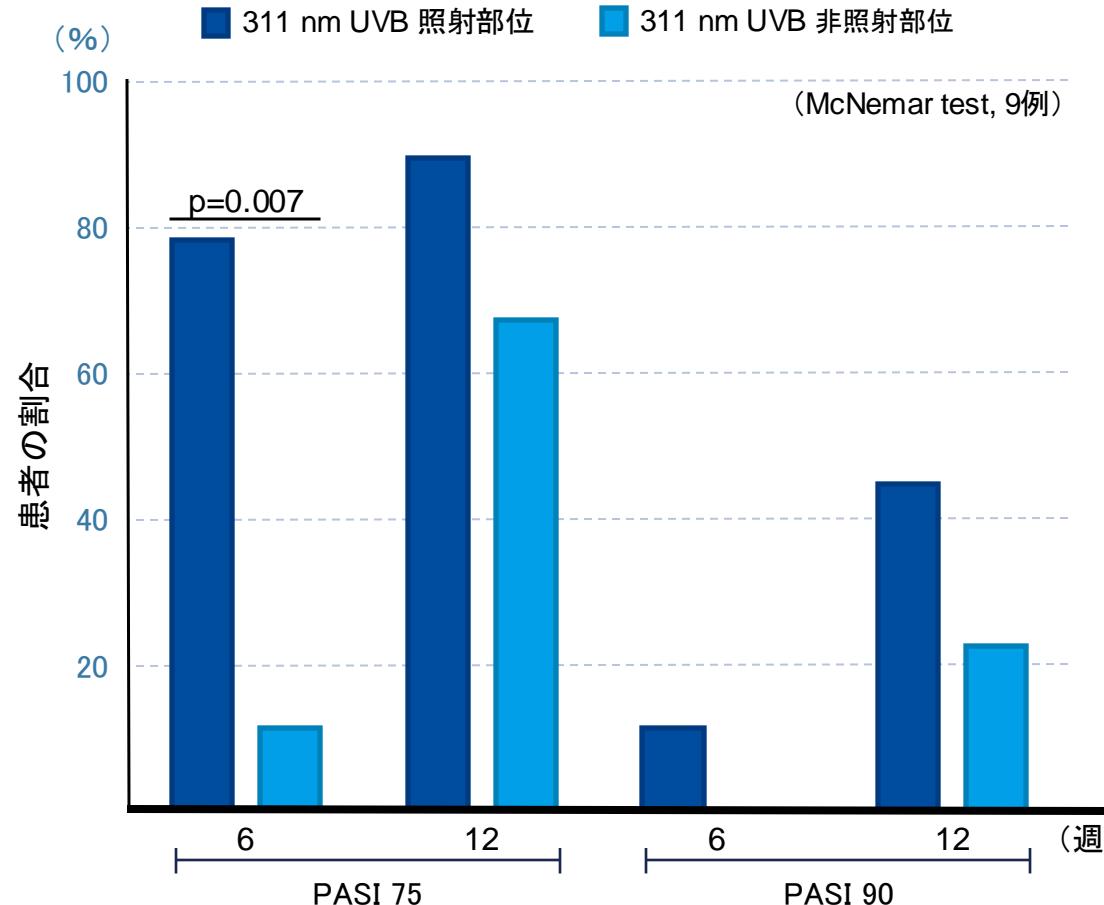
対象・方法：中等症から重症の尋常性乾癬患者10例（平均58歳）に対して、ウステキヌマブ45mgまたは90mgおよび311nmナローバンドUVBを併用した。UVBは左半身または右半身に週3回、6週間照射を行い、照射部位と非照射部位のPASIスコアを半身ごとにそれぞれ評価した。6週治療を完了した9例における改善度を比較した。

記載されている薬剤の使用にあたっては、添付文書をご参照ください

Wolf P, et al. Br J Dermatol. 2012; 166:147-153.

# ウステキヌマブと光線療法の併用②（海外データ）

## UVB照射有無別のPASI75、90の割合



対象・方法：中等症から重症の尋常性乾癬患者10例（平均58歳）に対して、ウステキヌマブ45mgまたは90mgおよび311nmナローバンドUVBを併用した。UVBは左半身または右半身に週3回、6週間照射を行い、照射部位と非照射部位のPASIスコアを半身ごとにそれぞれ評価した。6週治療を完了した9例における改善度を比較した。

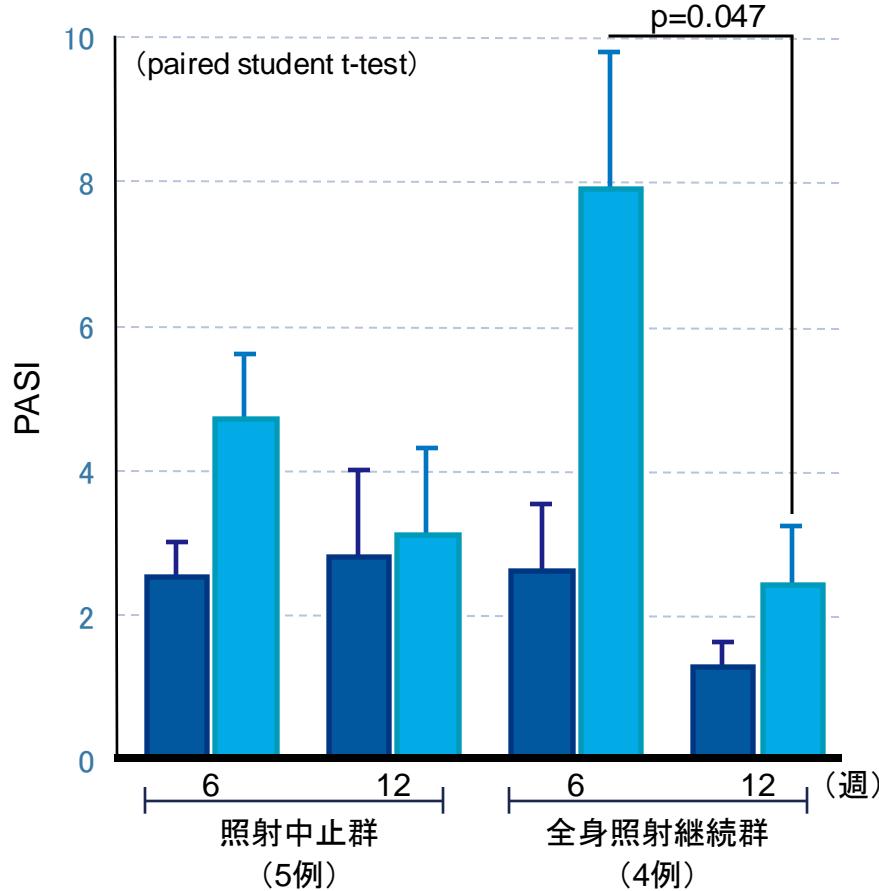
記載されている薬剤の使用にあたっては、添付文書をご参照ください

Wolf P, et al. Br J Dermatol. 2012; 166:147-153.

# ウステキヌマブと光線療法の併用③（海外データ）

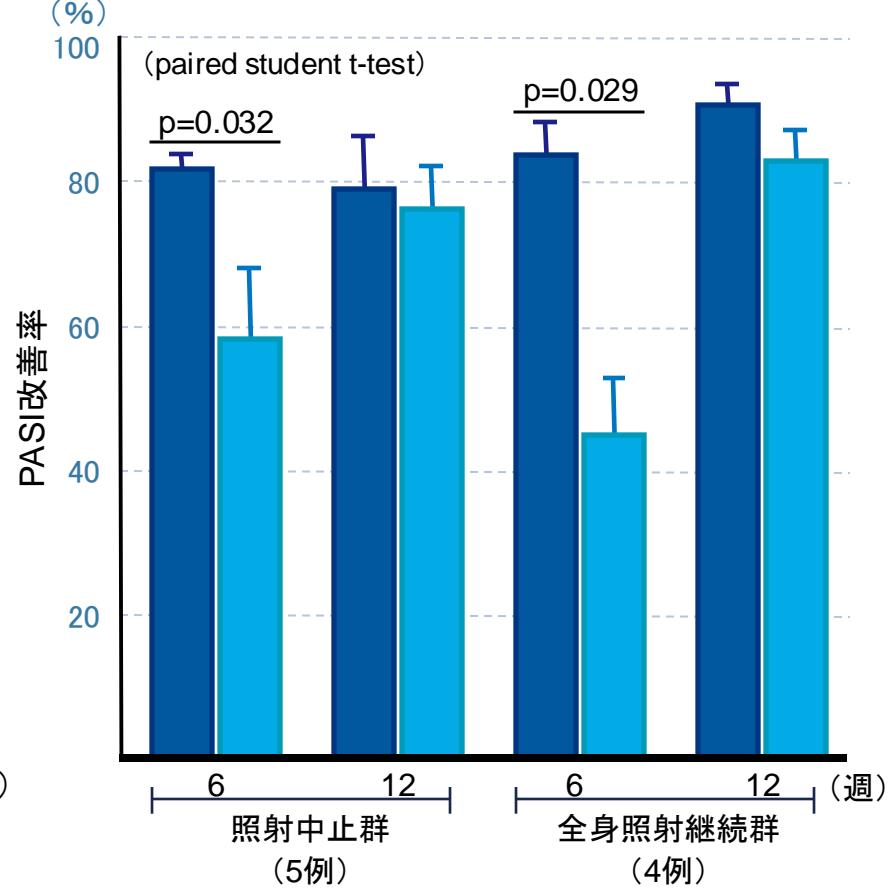
## 全身照射継続の有無別のPASI

■ 311 nm UVB 照射部位 ■ 311 nm UVB 非照射部位 (1~6週時)



## 全身照射継続の有無別のPASI改善率

■ 311 nm UVB 照射部位 ■ 311 nm UVB 非照射部位 (1~6週時)

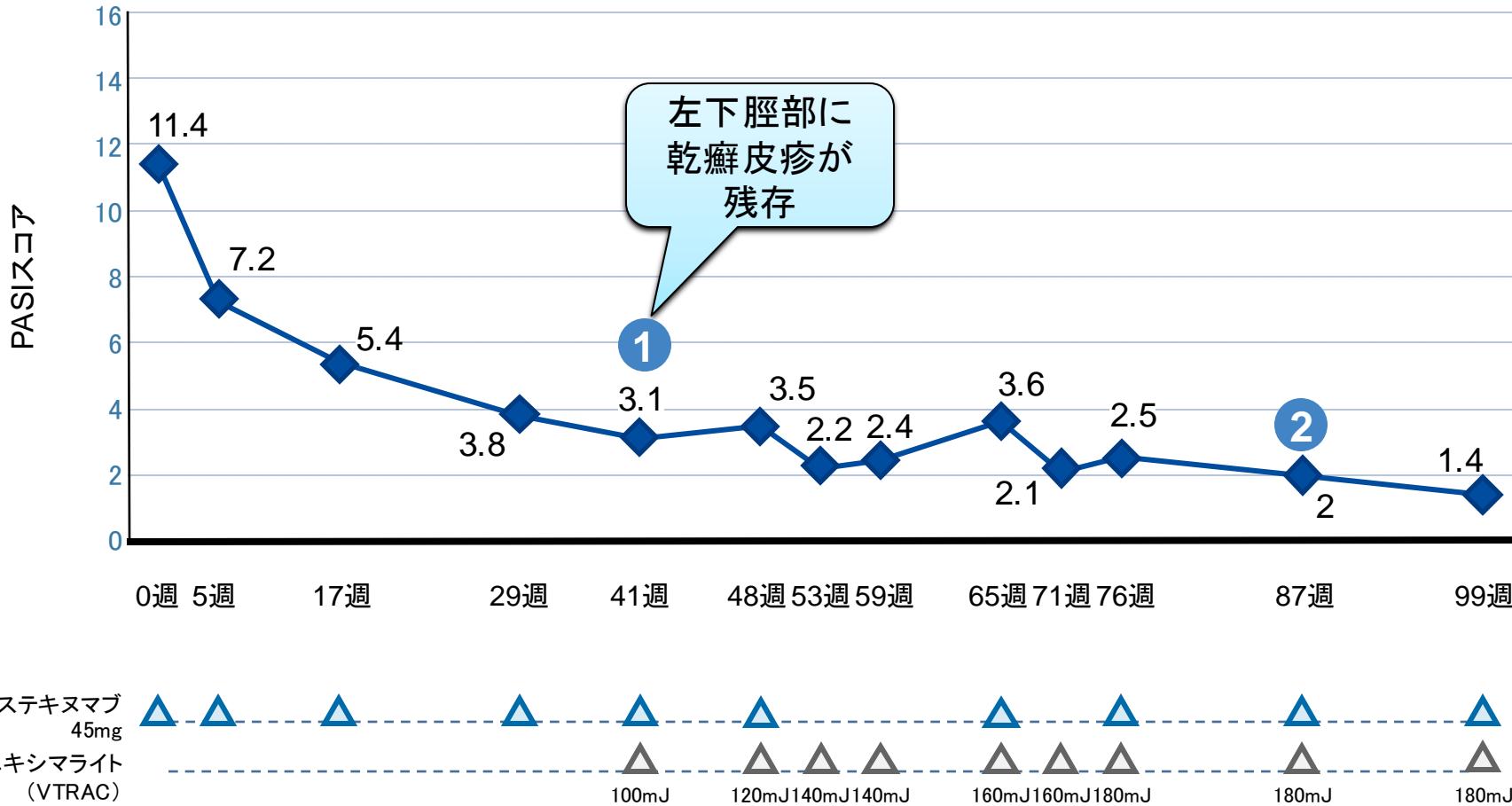


対象・方法: 中等症から重症の尋常性乾癬患者10例(平均58歳)に対して、ウステキヌマブ45mgまたは90mgおよび311nmナローバンドUVBを併用した。UVBは左半身または右半身に週3回、6週間照射を行い、照射部位と非照射部位のPASIスコアを半身ごとにそれぞれ評価した。6週治療を完了した9例において、その後7~12週で、患者の希望に応じてUVB照射中止群(5例)または全身UVB照射群(4例)に分け、治療改善度を比較した。

記載されている薬剤の使用にあたっては、添付文書をご参照ください

Wolf P, et al. Br J Dermatol. 2012; 166:147-153.

# ターゲット型エキシマライト VTRACによる乾癬の治療経験



患者背景: 61歳男性。乾癬罹患歴9年。

治療方法: ウステキヌマブ投与およびエキシマライト4~6週あたり1回100mJ/cm<sup>2</sup>以上を計10回1570mJ/cm<sup>2</sup>照射し、治療経過を観察した。

記載されている薬剤の使用にあたっては、添付文書をご参照ください

若松 加奈恵 ほか. 第28回日本乾癬学会学術大会 2013.9.6.

# 治療開始時および エキシマライト7回照射後の皮疹

1 開始時



PSI(1+2+1) BSA 3%

2 7回照射後



PSI (2+1+1) BSA 1%

患者背景:61歳男性。乾癬罹患歴9年。

治療方法:ウステキヌマブ投与およびエキシマライト4~6週あたり1回100mJ/cm<sup>2</sup>以上を計10回1570mJ/cm<sup>2</sup>照射し、治療経過を観察した。

PSI:psoriasis severity index, BSA:body surface area

記載されている薬剤の使用にあたっては、添付文書をご参照ください

若松 加奈恵 ほか. 第28回日本乾癬学会学術大会 2013.9.6.