

# 特集

## アトピー性皮膚炎診療ガイドライン改訂のポイント —薬剤評価・位置づけを中心に—



古橋 卓也

### 2. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン改訂のポイント 8) 紫外線療法

Furuhashi Takuya  
古橋 卓也Morita Akimichi  
森田 明理\*

\*名古屋市立大学大学院医学研究科加齢・環境皮膚科学

#### はじめに

これまでに様々な紫外線療法が、重症なアトピー性皮膚炎に対して行われてきている。Rook's Textbook of Dermatology<sup>1)</sup>によると、紫外線療法はthird-line treatmentに分類され、補助的な治療としてではなく、確立した治療の1つとして扱われている。

紫外線療法は、従来のUVBやPUVA(psoralen plus ultraviolet A)以外に、UVA1(340~400 nm)やナローバンドUVBなどの、新たな選択的な波長特性をもつ紫外線療法の臨床応用が始まり、新たな局面を迎えた(図1)。特にナローバンドUVBでは、照射方法が容易であり、効果・安全性が得られやすいことから、紫外線療法の有用性が見直されるようになった。ナローバンドUVBは、本邦でも照射機器の開発とともに1,000カ所以上(2009年12月現在)で、一般臨床レベルでの治療が進行中である。特に乾癬、白斑、さらに診療報酬改訂後からはアトピー性皮膚炎でも使用頻度が高くなってきている。ナローバンドUVBは、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ある(図1)。ナローバンドUVB療法では、PUVA療法のようにソラレンを使わないため、治療後の遮光などの生活の制限がなく、ソラレン内服による悪心・胃腸障害など全身への影響がない。そのため、学校生活などで日光曝露が多い小児期にも使用が可能であり、アトピー性皮膚炎に対してのエビデンスの高い照射方法が期待される。

本邦では未承認であるが、海外では選択的長波長紫外線(UVA1)が注目されている。エビデンスレベルの

高い報告から、選択的長波長紫外線(UVA1)がアトピー性皮膚炎に対して有効性があることが認められた。UVAは、UVAの長波長側のUVA1(340~400 nm)と短波長側のUVA2(320~340 nm)に分けられ、UVA2は、紅斑反応を惹起することから、光生物学的にはUVBに類似していると考えられている(図1)。UVA1の照射装置が特別であることから、ナローバンドUVB療法ほど普及していないが、今後、本邦を含め世界規模での有効性と用量の検討が行われるであろう。現在までにアトピー性皮膚炎以外では、オープン試験であるが、色素性蕁麻疹、限局性強皮症、全身性強皮症、皮膚T細胞リンパ腫などに有効性が認められている。

#### 本邦におけるガイドライン

紫外線療法について、2008年の日本皮膚科学会のアトピー性皮膚炎診療ガイドラインと、2009年に改訂されたガイドラインにおける記載を比較(表1)すると、若干詳しい内容になったものの、抽象的な表現にとどまっており、実際にこのガイドラインを参考にして、すぐにも紫外線療法が始められるというものではない。この要因としては、紫外線療法が作用機序や手技的な問題から、二重盲試験やハーフサイドテストなど高いエビデンスレベルを得難く、また、大規模臨床試験が困難であるため、画一的なプロトコルを確立するまでの根拠が少ないことが考えられる。日本のガイドラインでは、紫外線療法は代替療法、付加的療法とされており、基本的にはステロイド外用の補助として考えられている。外用治療に抵抗性であったり、ステ

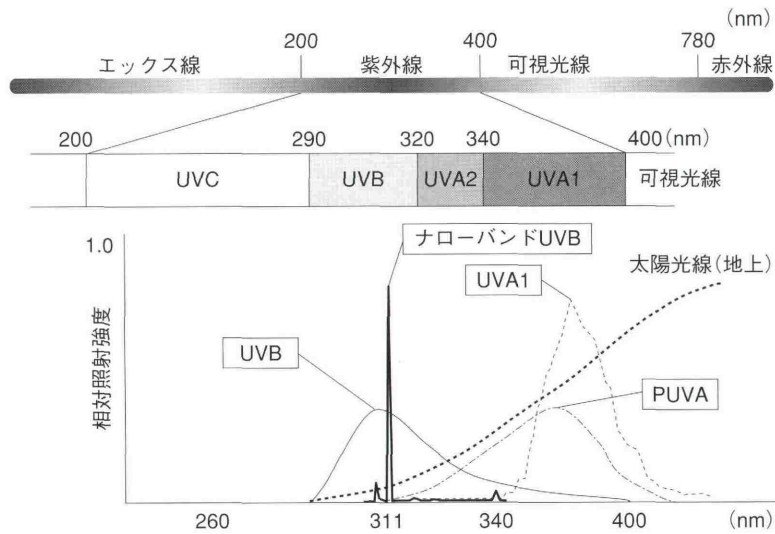


図1 太陽光線と紫外線治療の波長

表1 日本皮膚科学会ガイドライン

2008	特殊療法のなかでは、PUVA療法、UVB療法、ナローバンドUVB療法、UVA1療法などが有効であるが、紫外線療法の副作用とその対処法を十分に熟知した皮膚科医によって慎重に行われるべきである。
2009	紫外線療法はアトピー性皮膚炎における代替療法(付加的治療法)の一つである。従来アトピー性皮膚炎に対しては、PUVA療法、UVA1療法、ナローバンドUVB療法、UVB療法、UVA+UVB療法、UVA1+ナローバンドUVB療法などが有効であるとされている。本邦ではとりわけ、ステロイド外用薬を用いた治療に反応しない例や、従来の治療により副作用を生じている例に有用であるとされている。より良い治療効果を得るために、紫外線療法のプロトコルには紫外線にステロイド外用薬を併用する方法や、短期間ステロイド内服薬を併用する方法など、各施設において様々なバリエーションがある。さらには照射器具や蛍光管の種類なども種々にわたるため注意が必要である。

表2 海外におけるガイドライン

紫外線療法の種類	エビデンスレベル
Broad-band UVB & UVA	I
Narrow-band UVB	I~III
PUVA	II-2~III
UVA1	I

(文献2より引用)

ロイド外用が長期間にわたる場合に、併用または選択されるという位置づけになっている。国内の実際の臨床においては、ブロードバンドUVB、UVA+UVBやPUVAよりも、安全性、有効性の面から、ナローバンドUVB(311 nm)が広く用いられるようになってきている。今後、アトピー性皮膚炎に対する紫外線療法ガイドラインの設定が必要と考えられる。

## 海外のガイドライン

本邦のガイドラインに対し、紫外線療法は海外のガイドライン(表2)において、セカンドラインの標準治療として十分に認知されている。Hanifinらのシステムティックレビュー<sup>2)</sup>によると、有効性がエビデンスレベルIとされているのは、ナローバンドUVB、UVA1、UVA/UVBで、PUVAではII-2となっている。PUVA単独ではオープン試験のみで、ランダム化試験は行われていないことから現在のエビデンスレベルになっているが、有効性の報告は多く、重症の患者にも有効という報告が散見される。唯一、1978年Morisonら<sup>3)</sup>が報告した、皮疹50%以上の患者を対象としたrandomized control trial(RCT)による比較においては、PUVAがブロードバンドUVBよりも有効であると述べてい

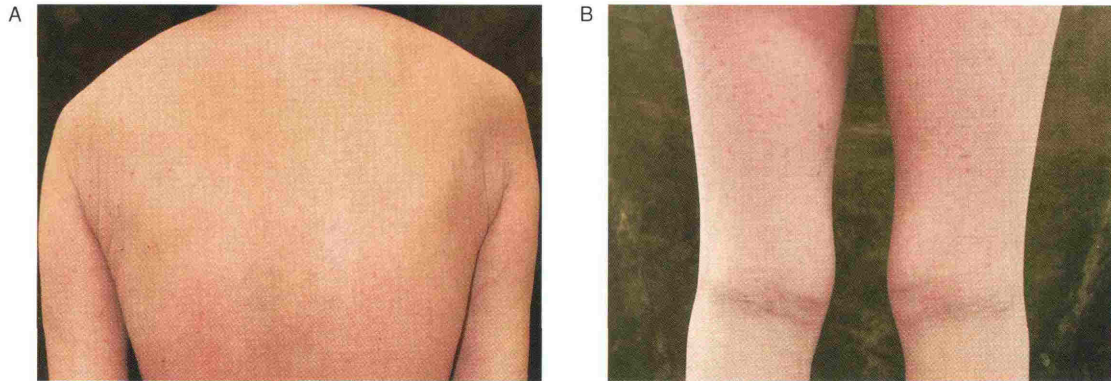


図2 ナローバンドUVB照射前

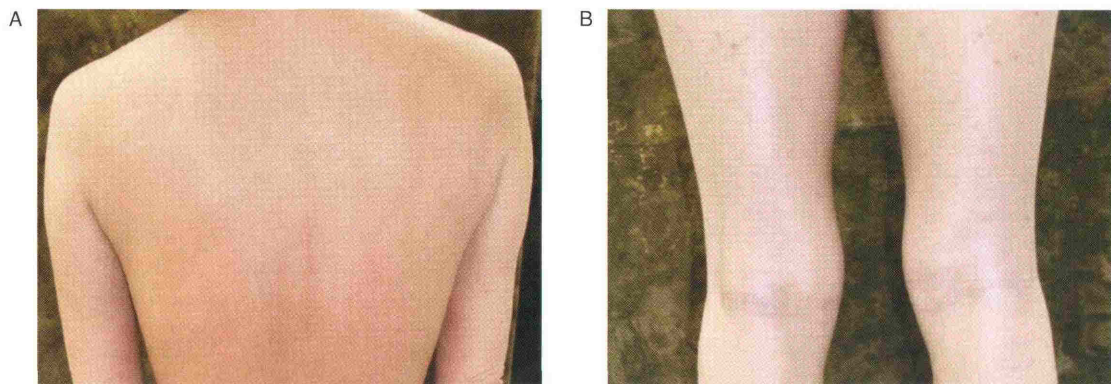


図3 ナローバンドUVB照射後(10回照射, 計3.12 J/cm<sup>2</sup>)  
 皮疹の改善がみられ, 痒みが減少した.

る。ナローバンドUVBは、中等度から重症の患者で有効といわれる。2000年にナローバンドUVBの有効性もDer-PetrossianらがPUVAバスと比較し、両者とも等しく有効であったと報告している<sup>4)</sup>。Raynoldsらは、2001年にナローバンドUVBとUVAと可視光でRCTを行い、ナローバンドUVBの有効性を示した<sup>5)</sup>。

## ●●● ナローバンドUVB

本邦では、難治性成人型アトピー性皮膚炎患者11例を対象に、オープン試験ではあるが、外来通院でナローバンドUVBを照射し、その治療効果が検討された<sup>6)</sup>。照射前に比べ、自覚症状による重症度評価および他覚的所見による評価は、照射後有意に改善し、併用として行っているステロイド外用薬のランク、または外用量についても改善がみられた。また、血清LDH値および血清IgE値も有意に低下した。短期観察例での評価ではあるが、難治性成人型アトピー性皮膚炎患者に対して同療法は有効であると評価した。

ここで当科での実際の症例を提示する。当科でのナローバンドUVBの照射プロトコールは、最少紅斑量(minimal erythema dose, MED)の10~50%の照射量から開始し、症状の改善がみられるまで少しずつ増量していく。アトピー性皮膚炎の多くの場合、1MED以上照射することはない。症例は38歳女性、照射10回3.12 J/cm<sup>2</sup>でこのように皮膚症状の改善がみられ、痒みに非常に効果的であった(図2, 3)。

## ●●● UVA1

UVA1(340~400 nm)は、ヨーロッパでは広く臨床応用されており、doseによりhigh dose, medium dose, low doseと区別され、high dose UVA1療法は1992年、1998年にKrutmannらにより、急性増悪したアトピー性皮膚炎患者に対しステロイド外用薬と同等、UVA/UVB療法より有意に効果があることが報告された<sup>7,8)</sup>。また、2001年にDittmarらは、増悪したアトピー性皮膚炎には、high doseとmedium doseで有効であるが、

low doseでは有効でないことを報告した<sup>9)</sup>。そして同年Tzanevaらにより、medium doseがhigh doseと同等の有効性であるということが報告されている<sup>10)</sup>。

最近の報告では、2009年にGambichlerらは、medium dose UVA1とナローバンドUVBをRCT比較し、両者の効果には差はみられなかったことを報告<sup>11)</sup>し、Tzanevaらによると、5-MOP内服PUVAとmedium dose UVA1とを比較し、PUVAの方が時期によって効果が高いことがいわれている<sup>12)</sup>。

## アトピー性皮膚炎に対する 紫外線療法の作用機序

アトピー性皮膚炎の病態は、ドライスキンに由来する皮膚のバリア機能異常と、免疫細胞が関与するアレルギー反応の2つといわれている。紫外線を利用した光線療法は、アレルギー反応の原因であるTリンパ球のアポトーシスを促すことで、皮膚炎や痒みなどの症状を抑えることがわかっている。また、慢性炎症によって延長した神経線維が易刺激性の原因の1つだといわれているが、2009年TominagaらはPUVA療法において、その延長した神経線維を、Sema3AとNGFの異常発現をおさえることによって症状が改善することを報告した<sup>13)</sup>。

アトピー性皮膚炎に対するUVA1療法では、真皮に浸潤するCD4陽性T細胞の減少ととも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<sup>14,15)</sup>。紫外線は表皮の角化細胞にも照射されることになるが、T細胞、マスト細胞にアポトーシスを起こす量では、角化細胞はほとんどアポトーシスを起こさない。末梢正常T細胞に比べ、悪性T細胞の方が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、すなわち紫外線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機序であることを考えている<sup>16)</sup>。

*In vitro*の実験系では、アトピー性皮膚炎患者皮膚から、ダニ抗原(Dp)特異的なT細胞クローンを樹立し照射を行ったところ、UVA1(30 J/cm<sup>2</sup>)の照射では2時間後にはアポトーシスがみられ、24時間後には約70%の細胞がアポトーシスとなった。このクローンでは細胞表面のFASが陽性、FASLは陰性で、UVA1照射によってFASの発現に変化はないが、FASLの発現は

アポトーシスに比例して増加した。この一部は、FAS抗体(アンタゴニストとして働く)の前処理によって阻害し得た<sup>15)</sup>。すなわち、FAS/FASL系によってアポトーシスが誘導された。UVBに比べUVA1では、比較的早期から蛋白合成を必要としない早期アポトーシス(immediate apoptosis)を起こし、その後、蛋白合成を必要とする後期アポトーシス(delayed apoptosis)を起こすことが明らかとなっている。この早期アポトーシスを起こすことが、UVA1において、効果が比較的早くみられることと関与するのではないかと考えられる。

また、紫外線療法によって長い寛解期間が得られることに、制御性T細胞の誘導が関与することが推定されている。制御性T細胞は、T細胞サブセットで免疫抑制的に働き、自己免疫性疾患の進展を抑制することが知られており、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>の細胞(Treg)が誘導されることで抗原特異的な免疫抑制が誘導され、根治的な治療に結びつくことが考えられている。われわれはこれまでにナローバンドUVBでマウスにおいて免疫寛容とTregが誘導されていることを報告している<sup>17)</sup>。さらに、PUVAバスの尋常性乾癬患者における末梢血Tregにもたらす効果を調べるために、10名の健常者とPUVAバス治療を受けた乾癬患者10名(うち男性8名、女性2名)で、治療前後の末梢血を採取しFACS解析を行った<sup>18)</sup>。PUVAバスのプロトコルは入院下で初期量を0.5 J/cm<sup>2</sup>で開始し、最大照射量4 J/cm<sup>2</sup>とし、0.5 J/cm<sup>2</sup>ずつ増量し週5回照射を行った。尋常性乾癬患者の治療前のCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>細胞(CD4陽性細胞中2.86±1.52%)は、健常者(CD4陽性細胞中3.69±0.86%)と比較すると有意差を認めなかったが、治療後にはFoxp3<sup>+</sup>制御性T細胞が(5.40±1.43%)、治療前と比較して有意な上昇を示しており、PUVAバスによるTregの誘導が認められた。また、すべての症例において治療前と比べて臨床重症度PASIスコアは改善し、CD4陽性細胞中のFoxp3<sup>+</sup>Tregは増加していた。さらに、Spearman's rank correlation testで治療前後の乾癬患者の末梢血CD4陽性細胞中に占めるFoxp3<sup>+</sup>Tregの割合は、PASIスコアと逆相関の関係にあった。以上の結果より、全症例において治療前と比べてPASIスコアは改善し、CD4陽性細胞中のFoxp3<sup>+</sup>Tregは増加していた。光線治療を受ける患者の末梢血におけるFoxp3<sup>+</sup>Tregの測定は、今後紫外線療法を提供するに当たり、治療の有効な客観的指標となり得るかもしれない。



## おわりに

アトピー性皮膚炎の紫外線療法は、セカンドラインとして選択されることを示した。紫外線療法は、アトピー性皮膚炎に有効な治療の1つであり、安全にしかも有効性が高くなるように、未だはっきりとしないプロトコルを早急に確立しなければならない。UVA1療法などの新しい光線療法も加え、以前から行われていたPUVAバスの見直しをすることで、アトピー性皮膚炎に新たな治療指針を作ることができるのではないだろうか。今後、多施設共同臨床研究による紫外線療法による、アトピー性皮膚炎診療ガイドラインの作成を進める必要がある。



## 文献

- 1) Friedmann PS, Holden CA : Atopic dermatitis ; in Rook's Textbook of Dermatology, 7th ed (Burns T, Stephen Breathnach, Neil Cox, et al eds), Blackwell Science, Oxford, 2004, 18.26–18.31.
- 2) Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, et al : Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/ American Academy of Dermatology Association "Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines". J Am Acad Dermatol 2004 ; 50 : 391–404.
- 3) Morison WL, Parrish J, Fitzpatrick TB : Oral psoralen photochemotherapy of atopic eczema. Br J Dermatol 1978 ; 98 : 25–30.
- 4) Der-Petrossian M, Seeber A, Honigsmann H, et al : 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 2000 ; 142 : 39–43.
- 5) Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, et al : Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema : a randomised controlled trial. Lancet 2001 ; 357 : 2012–2016.
- 6) 前島英樹, 嶋村祐美, 齋藤和美ほか : 難治性成人型アトピー性皮膚炎患者に対する narrow band UVB の治療効果に対する検討. 日皮会誌 2003 ; 113 : 9–18.
- 7) Krutmann J, Czech W, Diepgen T, et al : High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 1992 ; 26 (2 PT 1) : 225–230.
- 8) Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, et al : High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis : results of a multi-center trial. J Am Acad Dermatol 1998 ; 38 : 589–593.
- 9) Dittmar HC, Pflieger D, Schopf E, et al : UVA1 phototherapy : pilot study of dose finding in acute exacerbated atopic dermatitis. Hautarzt 2001 ; 52 : 423–427.
- 10) Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, et al : High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2001 ; 45 : 503–507.
- 11) Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS, 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) Tzaneva S, Kittler H, Holzer G, et al : 5-Methoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A is superior to medium-dose UVA1 in the treatment of severe atopic dermatitis : a randomized crossover trial. Br J Dermatol 2009 (Epub ahead of print)
- 13) Tominaga M, Tengara S, Kamo A, et al : Psoralen-ultraviolet A therapy alters epidermal Sema3A and NGF levels and modulates epidermal innervation in atopic dermatitis. J Dermatol Sci 2009 ; 55 : 40–46.
- 14) Krutmann J, Morita A : Mechanisms of ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy. J Invest Dermatol Symp Proc 1999 ; 4 : 70–72.
- 15) Morita A, Werfel T, Stege H, et al : Evidence that Singlet Oxygen-induced Human T Helper Cell Apoptosis Is the Basic Mechanism of Ultraviolet-A Radiation Phototherapy. J Exp Med 1997 ; 186 : 1763–1768.
- 16) Yamauchi R, Morita A, Yasuda Y, et al : Different susceptibility of malignant versus nonmalignant human T cells toward ultraviolet A-1 radiation-induced apoptosis. J Invest Dermatol 2004 ; 122 : 477–483.
- 17) Shintani Y, Yasuda Y, Kobayashi K, et al : Narrow-band ultraviolet B radiation suppresses contact hypersensitivity. Photodermatol Photoimmunol Photomedicine 2008 ; 24 : 32–37.
- 18) Saito C, Maeda A, Morita A : Bath-PUVA therapy induces circulating regulatory T cells in patients with psoriasis. J Dermatol Sci 2009 ; 53 : 231–233.

## *Ultraviolet Phototherapy for Atopic Dermatitis*

Takuya Furuhashi and Akimichi Morita\*

\*Department of Geriatric and Environmental Dermatology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan

In the treatment of atopic dermatitis, ultraviolet therapy is considered the second or third line of treatment, when adverse reactions occur and control is difficult with topical steroid treatment given as first-line treatment. Recently, narrow-band UVB (311 nm) therapy has been developed and applied to treatment of refractory skin diseases. Narrow-band UVB therapy is already used more often than psoralens plus ultraviolet A (PUVA) therapy for atopic dermatitis, psoriasis and several other skin diseases. The newly developed phototherapies including narrow-band UVB and UVA1 demonstrate that the introduction of new spectra into dermatologic phototherapy has broadened and improved phototherapy as it relates to established indications such as atopic dermatitis. The dual mechanisms underlying for phototherapy are considered as the induction of apoptosis in pathogenetically relevant cells and the induction of regulatory T cells.