

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Derma (1999.06) 24号:29～35.

【光線療法実践マニュアル】
PUVA-bath療法の実際

橋本 喜夫、飯塚 一



◆特集/光線療法実践マニュアル
PUVA-bath 療法の実際

橋本喜夫*1 飯塚 一*2

Key words : PUVA-bath 療法 (PUVA bath therapy), 乾癬 (psoriasis), 慢性障害 (chronic side effects), 内服 PUVA (oral PUVA therapy), 外用 PUVA (topical PUVA therapy)

Abstract PUVA-bath 療法の実際, 他の PUVA 療法との比較, 適応疾患について概説し, 乾癬 55 例に対する PUVA-bath 療法の治療成績を述べた. 本療法は外用 PUVA 療法の変法であり, 肝障害, 胃腸障害, 白内障などの内服 PUVA にみられる全身的副作用はない. また従来の外用 PUVA と比較しても, 塗布むらや治療後の色素沈着もなく, 手間もかからないといった利点をもつ. 照射紫外線量も少なく済み, 皮膚癌を含めた慢性障害の危険性も低いと推定される. 特に乾癬については有効性も高く, 今後普及することが望まれる光線療法のひとつである.

はじめに

PUVA-bath 療法は 1976 年に Fisher & Alsins¹⁾によって報告されて以来, 主に欧米の施設から報告²⁾⁻⁴⁾されている外用 PUVA 療法の変法である. 当科は 1990 年から, 主に尋常性乾癬⁵⁾を対象に, 菌状息肉症, parapsoriasis en plaque, アトピー性皮膚炎, 色素性蕁麻疹などに対して本療法を行い良好な成績を得ている. 今回, この PUVA-bath 療法の実際を概説し, 加えて乾癬 (尋常性乾癬, 乾癬性紅皮症, 関節症性乾癬) に対する本療法の治療成績も述べる.

治療手技

PUVA-bath 療法は原則として入院患者を対象に行う. 当科では 1990 年から, 猿田ら⁶⁾の方法に準じて行っている. すなわち浴槽に 40°C 程度の温水を 150 l 満たした後, 1% メトキサレンローション 30 ml を入れ, 最終濃度 0.0002% のメトキサレ

ン溶液を作製する. その中に患者を 10 分間入浴させ, 入浴後タオルで身体を拭き, 直ちに UVA 照射を行う. UVA 照射装置は東芝エーザイデルマレイ M-DMR-TS を用い, 原則として週 3 回照射する. 初回照射量はメトキサレン溶液入浴後の MPD を測定し (72 h 判定), 1/2~1/3 MPD の量から開始する. その後, 反応をみながら 10-20% ずつ照射量を漸増する. 乾癬であれば 1 回の入院で計 20 回照射を目安としているが, 症例により十分な効果の得られる回数は異なっている. 治療開始前に抗核抗体陰性を必ず確認する.

維持療法

退院時 PASI スコア 5 以上の症例や, 患者の希望なども考慮し, 主に週 1 度から 2 週に 1 度, 入浴して 30 分以内に来院できる患者に対して, ひきつづき PUVA-bath 療法を行う. しかしながら, 大半の症例は外用 PUVA (ローション, 軟膏) に切り替えて, 週 1 度から 2 週に 1 度の維持療法を行う. この場合はあらかじめ, 外用 PUVA-MPD を測定しておき, 1/2 MPD 位から始めることが多い. また, 退院後は PUVA 療法の維持をしない症例も半数を占める.

*1 Yoshio HASHIMOTO, 〒 078-8510 旭川市西神楽 4 線 5 号 3-11 旭川医科大学皮膚科学教室, 助教授

*2 Hajime IIZUKA, 同教室, 教授

表 1. 効果判定基準

寛解	治療後の PASI スコアが 0 のもの
著効	治療後の PASI スコアが 3 未満かつ改善率が 80% 以上のもの
有効	治療後の PASI スコアが 3 未満または改善率が 80% 以上のもの
やや有効	治療後の PASI スコアが 3 以上で改善率が 50% 以上のもの
無効	治療後の PASI スコアが 3 以上で改善率が 50% 未満のもの

副作用

副作用は一般の PUVA 療法にみられるものと同じであるが、特に急性障害としては光毒性反応の結果、日焼け皮膚炎や、刺激感、紅斑、掻痒が認められる。またケプネル現象と思われる皮疹の増悪する症例も稀ながら存在する。その他の慢性障害としては、皮膚乾燥、萎縮、PUVA lentigine、悪性腫瘍、抗核抗体出現などが推定されるが、当科ではまだ経験はない。

乾癬に対する PUVA-bath 治療成績

1. 対象患者

1990 年 6 月～1998 年 3 月までの期間に旭川医科大学附属病院皮膚科に入院した尋常性乾癬患者 50 名、関節症性乾癬 1 名、乾癬性紅皮症 4 名のあわせて 55 名の乾癬患者を対象にした。内訳は男性 42 名、女性 13 名、年齢は 16～78 歳までの平均 49.3 歳、罹病期間は 6 か月～20 年までの平均 6.9 年であった。この期間中、同一患者が複数回入院して、その都度 PUVA-bath 療法をうけた患者に対しては 1 度目の入院治療を評価の対象とした。

2. 方法

前述したように、入院乾癬患者に週 3 回の PUVA-bath 療法を施行した。PUVA-bath 療法中は原則としてステロイド外用剤の変更は行わず、経過によっては治療開始時より力価の低いステロイドへの変更や、ビタミン D3 外用剤への変更は可とした。すでにレチノイド内服が行われていた 10 例に関しては、PUVA-bath 開始後のレチ

ノイドの増量は不可とし、良好な経過の場合の減量は可とした。なお、サイクロスポリン A の併用は不可とした。UVA 照射装置は東芝エーザイデルマレイ M-DMR-TS を使用した。

3. 効果判定

Psoriasis Area and Severity Index Score (以下 PASI スコアと略) を用い、治療前後の皮疹の状態を数値化し、PUVA-bath 療法の効果を当科の過去の報告⁵⁾に準じて 5 段階に評価した(表 1)。有効以上を有効率として算出し、PASI 改善率は治療前後の PASI スコアの差を治療前の PASI スコアで除して算出した。

4. 結果

対象とした 55 例の平均 PASI スコアは治療前が 13.9 (最大 34.6, 最小 3.8), 治療後が平均 4.3 (最大 23.2, 最小 0) であった。平均照射量は初回が 0.85 (J/cm²) (最大 2.3, 最小 0.3), 最終が 2.39 (J/cm²) (最大 4.28, 最小 0.6), 平均総照射量は 36.2 (J/cm²) (最大 126.6, 最小 2.4), 平均照射回数は 18.9 回 (最大 42 回, 最小 5 回) であった(表 2)。平均 PASI 改善率は 71.6% (最大 100%, 最小 33.3%) で、増悪した 1 例は -46.2% とした。治療成績は寛解 1 例 (1.8%), 著効 16 (29.1%), 有効 12 例 (21.8%), やや有効 19 例 (34.6%), 無効 7 例 (12.7%) で、有効率は 52.7%, やや有効以上が 87.3% となった。病型では乾癬性紅皮症 4 例中、2 例は無効、1 例は有効、1 例はやや有効であった。また関節性乾癬 1 例はやや有効と判定した。

5. 副作用

副作用としては 9 例 (16.4%) に刺激感、皮膚発赤がみられたが、治療の継続に支障はなかった。1 例にケプネル現象と思われる皮疹の増悪が認められ、この症例は PUVA-bath 療法を 6 回で中止した。

6. 複数回入院患者について

55 名の乾癬患者のうち、対象期間中に複数回入院し、PUVA-bath 療法をうけた症例は 7 例あり、その概要を表 3 に示す。入院時の PASI スコア、入院期間、照射回数などに違いがあるものの、7 例

表 2.
PUVA-bath 療法前後の詳細

PASI スコア		照射量 (J/cm ²)		照射回数	総照射量
治療前	治療後	初 回	最 終	平均回	平均 (J/cm ²)
13.9 (3.8-34.6)	4.3 (0-23.2)	0.85 (0.3-2.3)	2.39 (0.6-4.28)	18.9 (5-42)	36.2 (2.4-126.6)

表 3.
複数回入院患者の概要

症例	年齢	性	入院 期間 (日)	入院時 PASI スコア	照射 回数	総線量 (J/cm ²)	PASI 改善率 (%)	治療成績
1. KM (1 回目) (2 回目)	47	M	43	7.8	11	11.3	87.2	著効
	48		32	9.6	11	14.5	75.6	有効
2. YS (1 回目) (2 回目)	61	M	61	8.8	13	20.9	86.4	著効
	62		72	9.3	24	52.7	69.9	有効
3. KK (1 回目) (2 回目)	45	F	78	13.0	18	34.3	82.3	著効
	46		55	15.2	16	41.0	66.4	やや有効
4. JS (1 回目) (2 回目) (3 回目) (4 回目)	41	M	85	14.3	22	100.4	84.6	著効
	42		37	8.1	16	37.1	53.1	やや有効
	44		31	13.1	16	11.2	70.9	やや有効
	45		61	15.6	26	26.4	83.1	著効
5. KT (1 回目) (2 回目)	72	M	42	12.4	17	42.2	90.3	著効
	76		77	6.8	29	96.1	52.9	やや有効
6. HN (1 回目) (2 回目)	31	M	53	22.0	28	21.0	82.7	有効
	34		36	15.3	11	18.8	49.0	無効
7. TD (1 回目) (2 回目)	76	F	48	12.1	20	42.2	65.6	やや有効
	77		50	17.2	16	33.6	82.6	有効

表 4.
RePUVA 療法の症例の
概要

症例	年齢	性	病型	罹病期間	入院時 PASI	総照射 回数	総照射線量 (J/cm ²)	PASI 改善率 (%)	治療成績
1	72	F	PV	1 年	10.6	24	27.4	66.0	やや有効
2	63	F	PV	9 年	8.4	20	41.6	88.1	著効
3	51	M	PV	1 年	8.8	17	28.2	61.4	やや有効
4	32	M	PE	4 年	30.1	42	126.6	46.8	無効
5	53	M	PV	6 年	10.8	18	20.7	32.9	無効
6	48	M	PV	12 年	9.6	8	8.1	55.2	やや有効
7	30	M	PV	1 年 6 か月	21.9	20	22.2	78.1	やや有効
8	38	F	PA	19 年	17.5	37	85.4	62.3	やや有効
9	20	M	PE	4 年	32.1	31	78.4	85.7	有効
10	24	M	PE	9 年	30.8	21	43.2	79.9	やや有効

PV；尋常性乾癬，PE；乾癬
性紅皮症，PA；関節症性乾
癬

中 5 例は 2 回目以降の PUVA-bath 療法の治療効果は初回に比べ低下している。これは一種の tachyphylaxis と推定されるが、理由は不明である。2 回目以後の入院の方が改善率の高い症例もあり、病勢、入院期間、照射回数、照射量の違いも改善率を左右すると推定される。

7. RePUVA 療法の症例

すでにレチノイド内服していた症例に PUVA-bath 療法を併用した症例は 10 例あり、表 4 にその概要を示した。平均照射回数は 23.8 回、平均総照射量 48.2 J/cm²、平均 PASI 改善率は 65.6% であった。治療成績は著効 1 例、有効 1 例、やや有

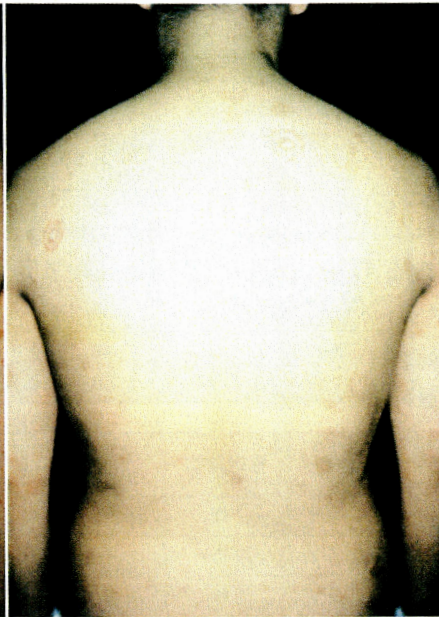


a. 症例1の入院時臨床像



b. PUVA-bath 療法 12 回施行後の臨床像

図 1.



a|b

図 2.

a : 症例 2 の入院時臨床像

b : PUVA-bath 療法 12 回施行後の臨床像

効 6 例, 無効 2 例で, 有効率は 20%であったが, 全症例でレチノイド減量が可能であった。

症例の呈示

症例 1 : 70 歳, 男性. 1 年前から頭部に鱗屑を伴う紅斑が出現し, 6 か月前から手, 肘, 背部, 臀部に皮疹が拡大した. ステロイド外用剤で治療するも, 改善なく, 当科に入院した. 入院時 PASI スコアは 9.2 で, 上背部に母指頭大までの乾癬局面が多発していた(図 1-a). PUVA-bath MPD は 1.5 J/cm^2 以上で, PUVA-bath 療法を 0.5 J/cm^2 から開始し, 12 回施行後は背部は軽度の色素沈着を残し, 乾癬病変はほぼ消失している(図 1-b). 退

院まで計 23 回施行し, 総量 32.9 J/cm^2 , 退院時 PASI スコアは 1.3, PASI 改善率は 85.8%で, 著効と判定した。

症例 2 : 16 歳, 女性. 約 6 か月前から肘, 膝に皮疹が出現し, 3 か月前からほぼ全身に拡大, 当科に入院した. PUVA-bath MPD は 3.4 J/cm^2 . 入院時ほぼ全身に 3-5 cm の乾癬局面が多発し(図 2-a), PASI スコアは 12.1. 初回, 0.9 J/cm^2 から治療開始し, 12 回施行時は背部を中心に乾癬局面は軽度の色素沈着を残し, 改善がみられた(図 2-b). 退院まで計 21 回, 総量 50.5 J/cm^2 施行した. 退院時 PASI スコアは 3.8, PASI 改善率は 68.6%や, やや有効と判定した。

症例3：68歳，男性．数年前から手背に皮疹が出現，徐々に体幹，四肢に拡大してきた．入院時，頭部，体幹，四肢に大豆大までの乾癬局面が散在した．PUVA-bath療法0.4 J/cm²から開始し，6回(計3.0 J/cm²)照射終了時には皮疹はむしろ悪化し，背部から下半身にかけPUVA-bathをうけた部位に一致して境界明瞭に乾癬皮疹が癒合して認められた(図3)．PASIスコアは15.8から23.1に上昇し，改善率-46.2%，PUVA-bath療法は中止し，無効と判定した．その後，レチノイド内服とステロイド外用剤で皮疹は軽快している(退院時PASIスコア5.8)．PUVA-bath MPDは0.5 J/cm²で異常反応はなかった．貼布試験はオクソラレン軟膏，0.3%ローション，0.0002%オクソラレンはいずれも陰性であった．

PUVA-bath療法と他のPUVA療法との比較

表5にPUVA-bath療法と外用PUVA療法，内服PUVA療法との比較をまとめた．PUVA-bath療法は外用PUVA療法の変法であり，内服PUVAにみられる胃腸障害(吐き気，嘔吐)，頭痛，白内障，中心性網膜炎などの危険性はなく，肝障害の心配もない．またUVA量も少なく済み，照射後の眼の紫外線予防も必要ないといった外用PUVAの利点をすべて有する．さらに外用PUVAでみられる塗布むら，治癒後の斑状の色素沈着，広汎な皮疹の場合に手間がかかるといった欠点も補う利点をもっている．最近Degitzら⁷⁾はPUVA-bathの場合，その光感受性は入浴5分後，



図3.
症例3. PUVA-bath療法6回施行後の臨床像．入浴部に一致して乾癬皮疹の増悪がみられる．

15分後の短時間がピークであり，30分後までは光感受性は保たれるが，1時間ではMPDが20%まで減少することを報告している．従って，当科では入浴直後，遅くとも30分以内にUVAを照射することにしている．また温水の温度については当科は40°C程度にしているが，30°C以下にするとメトキサレンの光感受性が極端に低下することが報告⁸⁾されており，温度の設定には注意が必要である．PUVA-bath療法の欠点としては10分間の入浴を要することで，70歳以上の高齢者，特に高血圧や，心肺機能に異常がある患者では問題がある．当科では高齢者に対しては5分間入浴としており，これでも十分な効果が得られることを確認している．また本療法は入浴設備が必要なことから外来治療や外来での維持療法に適さない．しかし，広川ら⁵⁾も指摘したように四肢の部分的治療に関

表5.
各PUVA療法の比較

	内服PUVA療法	外用PUVA療法	PUVA-bath療法
胃腸障害	しばしばあり	なし	なし
外用の手間	なし	時間がかかる	なし
照射線量	多く必要	少なくてよい	外用PUVAより少なくてよい
光感受性ピーク	2時間	直後から2時間	直後(1時間で20%に減少)
眼への影響	あり	なし	なし
肝機能障害	ときにあり	なし	なし
部分照射	不可能	可能	可能
外用塗布むら	—	あり	なし
使用量または使用濃度	0.6 mg/kg	0.3%	0.0002%

尋常性乾癬
 扁平苔癬
 色素性蕁麻疹
 掌蹠の湿疹
 結節性痒疹
 parapsoriasis
 菌状息肉症
 セザリ-症候群
 lymphomatoid papulosis
 環状肉芽腫
 慢性 GVHD
 アトピー性皮膚炎
 pityriasis lichenoides
 Grover 病
 localized scleroderma
 systemic sclerosis

表 6.
 PUVA-bath 療法の
 適応疾患(報告のあ
 るもの)

してはベビーバスなどの代用により、一般の診療所でも十分施行可能である。また最近, Gomez ら⁹⁾は PUVA-bath 後の血中メトキサレン濃度を詳細に測定し、紅皮症型や重症の乾癬(PASI スコア 30 以上)では血中メトキサレンは幾分増加し、全身的副作用の可能性も考慮に入れるべきと述べている。副作用としての発癌に関しては PUVA-bath 療法を受けた患者における皮膚癌発生の報告⁴⁾¹⁰⁾は現時点でみられない。

PUVA-bath 療法の適応疾患

表 6 に過去に報告されている PUVA-bath 療法の適応疾患を示す。前述したように、乾癬は最もよい適応となるが、その他の適応疾患について以下に簡単に述べる。

1) 扁平苔癬; Vaatainen ら¹¹⁾が本症に対して初めて有効性を報告し、Helander ら¹²⁾は 43 例の患者に対して、内服 PUVA との比較で、本療法がより効果的であると報告している。その後、乾癬の 2/3 の総線量で治療可能という報告¹³⁾もある。

2) 環状肉芽腫; 局所性のものより汎発型がより反応しやすいという報告¹⁴⁾がある。

3) 慢性移植片対宿主症(慢性 GVHD); Luftl ら¹³⁾は 4 例の本症に対し、平均 27 回、平均総線量 28 J/cm²で 4 例とも著明改善を得たと報告してい

る。

4) アトピー性皮膚炎(AD); 本症に対する PUVA-bath の報告は少なく、Luftl ら¹³⁾は 4 例の他の治療に抵抗性の重症型に平均総線量 15 J/cm²で、3 例は寛解、1 例は著明改善を得ている、当科では現在まで重症型成人 AD 3 例に本療法を施行し、2 例に有効例を経験している。

5) 結節性痒疹; 15 例中 13 例に寛解を得たという報告¹⁵⁾がある。

6) 菌状息肉症(MF); parapsoriasis en plaque 9 例中 8 例に完全寛解(CR)、11 例の MF 中 5 例に CR が得られたという報告¹³⁾がある。また CR に要した線量は parapsoriasis が平均 27 回、計 31 J/cm²、MF で平均 40 回、計 90 J/cm²という。

7) 色素性蕁麻疹; 8 例中 2 例に CR、5 例に著明改善が得られたという報告¹³⁾がある。CR に平均 38 回、平均総線量 78 J/cm²を要している。

8) localized scleroderma; 本療法の効果が最も期待される疾患の一つで、14 例に対し、6 例の CR、6 例の著明改善の報告¹³⁾がある。

9) systemic sclerosis(SSc); 本症の 12 例に対し、1 例の CR、9 例の著明改善の報告¹³⁾がある。

まとめ

PUVA-bath 療法は内服 PUVA や、従来の外用 PUVA に比べて多くの利点があるにもかかわらず、10 年以上北欧に限られた国でしか行われていなかった治療法である。しかし、近年ヨーロッパの他地域や米国でも普及し、特に乾癬に関しては現在、その高い有効性が広く認められている。今後本邦でも普及することが予想される。また PUVA-bath 後に検出されるメトキサレンの血中濃度は内服 PUVA に要する濃度のわずか 1-4% であるが、皮膚でのメトキサレン濃度は十分に治療可能閾値内にあることが証明されている¹⁶⁾。さらに PUVA-bath 後に suction blister を作成した研究¹⁷⁾では表皮と水疱内溶液中のメトキサレン濃度は 50:1 であることも示された。従って

PUVA-bath療法は主に表皮における photo-reaction が作成機序であることが推定されるが、厳密な意味で内服 PUVA と作用機構が同一かどうかは現在の所確定していない。今後、内服 PUVA が有効とされる多くの皮膚疾患についても PUVA-bath 療法との比較検討が望まれる。

文 献

- 1) Fisher T et al : Treatment of psoriasis with trioxsalen baths and dysprosium lamps, *Acta Derm Venereol*, 46 : 383-390, 1976.
- 2) Hannuksela M et al : Trioxsalen bath plus UVA effective and safe in the treatment of psoriasis, *Br J Dermatol*, 99 : 703-707, 1976.
- 3) Vaatainen N et al : Long-term local trioxsalen photosensitivity in psoriasis, *Dermatologica*, 163 : 229-231, 1981.
- 4) Berne B et al : Long-term safety of trioxsalen bath PUVA treatment : an 8-year follow up of 149 psoriasis patients, *Photodermatology*, 1 : 18-22, 1984.
- 5) 広川政己ほか : 尋常性乾癬に対する PUVA-bath 療法, *臨皮*, 49 : 849-851, 1995.
- 6) 猿田隆夫ほか : 乾癬の PUVA-bath 療法, *皮膚病診療*, 7 : 325-328, 1985.
- 7) Degitz K et al : Rapid decline in photosensitivity after 8-methoxypsoralen bath-water delivery, *Arch Dermatol*, 132 : 1394-1395, 1996.
- 8) Jansen CT : Water temperature effect in bath-PUVA treatment, *J Am Acad Dermatol*, 18 : 150, 1988.
- 9) Gomez MI et al : Plasma levels of 8-methoxypsoralen after bath-PUVA for psoriasis : relationship to disease severity, *Br J Dermatol*, 133 : 37-40, 1995.
- 10) Hannuksela A et al : Cancer incidence among Finnish patients with psoriasis treated with trioxsalen bath PUVA, *J Am Acad Dermatol*, 35 : 685-689, 1996.
- 11) Vaatainen N et al : Trioxsalen baths plus UVA in the treatment of lichen planus and urticaria pigmentosa, *Clin Exp Dermatol*, 6 : 133-138, 1981.
- 12) Helander I et al : Long-term efficacy of PUVA treatment in lichen planus : comparison of oral and external methoxsalen regimens, *Photodermatology*, 4 : 265-268, 1987.
- 13) Luftl M et al : Psoralen bath plus UVA therapy, *Arch Dermatol*, 133 : 1597-1603, 1997.
- 14) Kerker BJ et al : Photochemotherapy of generalized granuloma annulare, *Arch Dermatol*, 126 : 359-361, 1990.
- 15) Vaatainen N et al : Local photochemotherapy in nodular prurigo, *Acta Derm Venereol*, (Suppl 59) : 544-547, 1979.
- 16) Calzavara PP et al : Phototesting and phototoxic side effects in bath PUVA, *J Am Acad Dermatol*, 28 : 657-659, 1993.
- 17) Huuskonen H et al : Quantitative determination of methoxsalen in human serum, suction blister fluid and epidermis by gas chromatography mass spectrometry, *Photodermatology*, 1 : 137-140, 1984.