UV 治療による発癌

UV 治療により誘発される皮膚の前癌状態・悪性腫瘍

為政 大幾*, 堀尾 武*

Premalignant and malignant skin lesion following photochemotherapy

Taiki ISEI *, Takeshi HORIO *

* Department of Dermatology, Kansai Medical University

Photochemotherapy utilizing 8-methoxypsoralen and ultraviolet A (PUVA) is a highly effective and widely used treatment for psoriasis and other dermatoses. Several studies in the United States and Europe have demonstrated that long-term oral PUVA therapy is associated with an increased occurrence of skin cancer.

Although the carcinogenic potency of PUVA in Japanese patients may be lower than that in Western populations, skin cancer can develop associated with carcinogenic risk factors. The carcinogenicity of concomitant use of oral cyclosporin A and photochemotherapy is the focus of interest.

In order to find out PUVA-induced malignant and pre-malignant skin conditions, an adequate knowledge of such lesions and risk factors is needed. PUVA lentigines and PUVA keratoses are observed in long-term PUVA therapy, but the carcinogenic potential of these lesions is still unclear. [*Skin Cancer (Japan)* 2003 ; 18 : 148-155]

Key words: Phototherapy, PUVA, Premalignant skin lesion, PUVA lentigine, PUVA keratosis

はじめに

紫外線療法は、今日では尋常性乾癬をはじめとする様々な皮膚疾患に対する治療法として確立されつつあり、なかでもソラレン(8-methoxypsoralen : 8-MOP)と UVA 照射を用いた PUVA 療法が最も普及している。

PUVA 療法は、光発癌を生じうることが明ら

かになっているが、有色人種の皮膚における発癌性は低く、本邦では比較的安全な治療法であると考えられてきた。しかしながら、日本人の皮膚においても、発癌を誘発・助長するような他の種々の因子が加わった場合には、紫外線療法が発癌性の点で決して安全とは断言できない。そこで本稿では、紫外線療法による皮膚発癌の早期発見と予防のために留意すべき点と、これを誘発する可能性のある種々の因子について、PUVA 療法を主体に検討してみる。

* 関西医科大学皮膚科学教室

紫外線療法

代表的な紫外線療法である PUVA 療法は、Parrish ら¹⁾が 1974 年に乾癬に対するソラレン内服と UVA 照射による治療法の有効性を報告して以来、欧米では主としてこの内服 PUVA 療法が行われてきた。しかし、本邦ではその簡便さと紫外線照射装置の安価さもあって、外用 PUVA が頻用されている。現在では 8-MOP 溶液に入浴後に UVA を照射する bath-PUVA 療法や皮膚悪性リンパ腫に対する体外循環光化学療法：extracorporeal photopheresis などのソラレン投与法の新たなバリエーションや、ソラレンは用いずに短波長領域をカットした UVA を照射する UVA-1 療法などが開発されている。

紫外線療法としては、他に UVB を用いたものがある。近年では、紅斑反応を生じる波長帯をカットし、乾癬に有効な波長のみを選択的に照射できる narrow-band UVB 療法が普及しつつある。

欧米における紫外線療法後の皮膚発癌

PUVA 療法による発癌の可能性に関しては、その開発当初から DNA の傷害を引き起こすことが分かっており、ヒト皮膚において発癌性を有することが予測されていた。また、動物実験の結果から PUVA 治療による発癌の危険性が指摘されていた。このため、米国では内服 PUVA 療法の臨床応用が広まってすぐから、PUVA による皮膚悪性腫瘍発生に関する prospective study が開始された²⁾。これらの研究では、PUVA 療法を行った乾癬患者を集積して、有棘細胞癌 (squamous cell carcinoma : SCC) と基底細胞癌 (basal cell carcinoma : BCC) の発生を認めている。当初の報告³⁾では PUVA を施行された患者で SCC 発生率が増加することが証明されたが、BCC 発生数の増加は統計的には実証できず、また種々の危険因子を伴わ

ない場合の発癌リスクも明らかにはできなかった。しかし、この研究は現在まで続けられ、high dose の UVA 照射を受けた PUVA 治療群は low dose の PUVA 治療群よりも有意に SCC 発生率が高くなること、照射総線量が多いものはこの傾向が強いこと、そして PUVA 療法単独で発癌性があることが証明されている⁴⁾。また、PUVA 療法による発癌の危険性が、治療中止後も持続する可能性が示唆されている。BCC に関しては、発生が増加するものの明確な関係は見出せていない。悪性黒色腫の発生に関してはよく分かっていなかったが、近年 PUVA によって発生の危険性が高くなるとの報告がなされた⁵⁾。

ヨーロッパにおいても、同様に SCC の発生増加が報告されている^{6) 7)}ものの、砒素やメトトレキサート摂取の既往等の発癌誘因が併存しなければ発癌率の上昇はみられず、PUVA 療法との因果関係は認められなかった。しかし、ヨーロッパにおいても発癌危険因子の有無とは無関係に PUVA 発癌が認められたという近年の報告もみられる⁸⁾。Bath-PUVA 療法の発癌リスクに関しては未だよく分かってはいない。しかし、発癌リスクは 8-MOP の投与経路によって変化するものではないとの考えもあり⁹⁾、この点に関しては今後さらに検討が必要と考えられる。

本邦における紫外線療法後の皮膚発癌について

本邦では PUVA 療法後の発癌に関しては、米国のような prospective な follow up study は行われておらず、日本人における PUVA 発癌のリスクは明らかにはなっていない。しかし、単独施設における集計^{10) ~ 14)}では、乾癬に対する外用ないし内服 PUVA 療法後の皮膚癌発生率は、欧米に比べて著しく低い (表 1)。

UV 治療後に生じた皮膚前癌症および皮膚癌の本邦報告例 (表 2) は、筆者が検索し得た限

りでは 26 例みられ、欧米例と同様に大半の症例が男性であった。紫外線治療の対象となった疾患は乾癬が 14 例と一番多く、ほかには尋常

性白斑、局面状類乾癬、菌状息肉症などであった（表 3）。動物実験では外用 PUVA の方が内服よりも発癌率が高いとされているが、本邦例

表 1. PUVA 療法後に生じた皮膚前癌症・皮膚癌の集計報告

報告者		発生数／症例数	SCC	AK	Bowen病	BCC
Stern, et al. ²⁾	(米：1979)	30／1373	18	/	/	12
Stern, et al. ⁴⁾	(米：1988)	162／1380	100	/	/	62
Eskelinen, et al. ⁶⁾	(フィンランド：1985)	23／1047	1	19	1	2
Henseler, et al. ⁷⁾	(独：1987)	36／1643	18	/	/	18
Torinuki et al. ¹⁰⁾	(日本：1988)	1／108	1	0	0	0
高島ら ^{11) 12)}	(日本：1990)	1／214	0	0	0	1
小林ら ¹³⁾	(日本：1994)	5／205	2	1	1	1
佐藤ら ¹⁴⁾	(日本：1996)	1／80	0	1	0	0
Gritiyarangsana et al. ¹⁶⁾	(タイ：1995)	3／113	0	2	1	0

表 2. 紫外線療法によって生じた皮膚前癌症・皮膚癌の本邦報告例

報告者（報告年度）	年齢/性	原疾患	発生腫瘍	ソラレン投与法	総線量：J/cm ² （照射回数）	PUVA黒子	発癌危険因子・誘因
八木ら（1983）	29/男	白斑	Bowen 病	外用	2500～3000		人工太陽灯
染谷ら（1986）	66/男	白斑	AK	不明	不明		不明
伊藤ら（1985）	73/男	乾癬	AK	外用	10,000	+	タール剤外用、ステロイド内服、放射線療法
Torinuki ら（1988）	62/男	乾癬	SCC	外用	51		放射線療法
Takashima ら（1990）	78/男	乾癬	BCC	外用	200	+	ソラレン外用＋自然光（2000 回）
麻生ら（1992）	60/男	白斑	SCC, AK	不明	不明		露光部
植西ら（1992）	25/女	類乾癬	SCC	不明	不明		不明
青山ら（1993, 94）	44/男	乾癬	lentigo maligna	内服, bath	831		MTX 内服, タール剤外用, UVB(102J/cm ²)
吉武ら（1994）	79/男	乾癬	BCC	内服	2950 (380)		UVB
西川ら（1994）	34/男	乾癬	PK, Bowen 病	内服	不明		MTX 内服, ゲッケルマン療法, PK (34 歳時)
同上	63/男	乾癬	PK	内服	240		なし
同上	53/男	類乾癬	PK	外用	60		なし
同上	不明	不明	SCC	不明	不明		不明
同上	不明	不明	SCC	不明	不明		不明
同上	不明	不明	BCC	不明	不明		不明
同上	不明	不明	AK	不明	不明		不明
菊池ら（1994）	68/男	乾癬	MM <i>in situ</i>	内服	800		UVB
古木ら（1995）	71/女	白斑	AK	外用	56 以上		ステロイド内服, 露光部
佐藤ら（1996）	62/男	乾癬	Ak (or Bowen 病)	不明	4134		タール剤外用, UVB
上原ら（1997）	49/男	乾癬	Bowen 病, SCC	不明	不明	+	ゲッケルマン療法, デルモバン
Tamada ら（1997）	78/男	乾癬	AK, BCC, SCC <i>in situ</i>	外用	4000 (450)		なし
Takeda ら（1998）	57/男	白斑	SCC <i>in situ</i>	不明	392	+	なし
佐藤ら（1998）	53/男	MF	SCC	内服	1660		放射線療法
磯貝ら（1999）	51/男	乾癬	BCC	外用	不明		シクロスポリン内服
同上	51/女	乾癬	BCC	外用	不明		シクロスポリン内服
石井ら（2000）	65/男	乾癬	SCC	不明	300		DDS, シクロスポリン内服

AK : actinic keratosis, BCC : basal cell carcinoma, DDS : diaminodiphenylsulfone, MF : mycosis fungoides, MM : malignant melanoma, MTX : methotrexate, PK : porokeratosis, SCC : squamous cell carcinoma

では、外用 PUVA 後の発生が 9 例に対して内服 PUVA が 6 例と、本邦における両治療法の使用頻度の差ほどには発生数に差はみられていない。

発生した腫瘍（表 4）では、*in situ* を含めた SCC や actinic keratosis, Bowen 病などのケラチノサイト由来のものが最も多くみられた。これらのうちで、前癌症としては actinic keratosis 7 例と porokeratosis 3 例であった。SCC *in situ* や Bowen 病, melanoma *in situ* などの表皮内癌も含めると、前癌症と早期癌は合計 17 例と全体のおよそ 3 分の 2 を占めていた。これは、皮膚表面に発生するために発見が容易であるという皮膚癌の特性と、大半の症例が皮膚科医によって経過観察されていることによって、腫瘍性病変が比較的早期に発見されているためと考えられる。

表 3. UV 療法後の皮膚前癌症・悪性腫瘍の本邦報告例

患者:	26例 (男性19例, 女性3例, 不明4例)	
	年齢: 25~79歳 (平均; 57.8 歳)	
治療対象疾患	psoriasis (vulgaris)	14
	vitiligo vulgaris	5
	mycosis fungoides (or parapsoriasis en plaque)	3
	記載無し	4
ソラレン投与方法:	外用 (51~10,000 J /cm ²)	9
	内服 (240~2950 J /cm ²)	6
	bath	1
	不明・記載無し	11

表 4. 光線治療後に生じた皮膚前癌症・悪性腫瘍の本邦報告例

SCC	9
SCC <i>in situ</i>	2
actinic keratosis	7
Bowen disease	3
disseminated actinic porokeratosis	3
BCC	6
malignant melanoma <i>in situ</i>	2

これらの症例中には、ソラレンの投与法、照射回数・総線量、PUVA 黒子 (PUVA lentigine) の発生の有無などに関する記述が無いものも多く、これらの項目に関する統計的検討は不可能であった。しかし、長期の加療を必要とした重症例が多いためか、発癌の誘因となる危険因子が複数存在した症例が多くみられた。

前癌症の早期発見のために

1. 紫外線療法による前癌状態・前癌症

紫外線療法による皮膚の前癌症や皮膚癌の発生を、より早期に確実に発見するためには、どのような前癌症や癌が発生してくるかを正確に把握しておくことが重要である。欧米での統計からみても、紫外線療法による前癌症・皮膚癌としては、日光角化症や SCC などの表皮ケラチノサイトの悪性変化によるものが大半である。このため、これらの臨床像を熟知しておき、診察の際にはこれらの病変、特に初期病変を見逃さないようにすることが重要である。

次に、照射回数と総照射線量を記録しておき、その患者が発癌の危険域に近づきつつあるかどうかを把握することが必要である。長期間の紫外線治療によって総照射線量や照射回数が危険域に接近してきた際に光発癌を示唆する変化があれば、早期発見がより容易になるはずである。

長期間にわたって PUVA 療法を施行している患者の治療部皮膚に生じる変化としては、PUVA lentigine と PUVA keratosis が知られている。はたしてこれらの病変は、紫外線療法による発癌に何らかの関連性を有するものなのだろうか。

PUVA lentigine¹⁵⁾ は、光線性花弁状色素斑とは異なる老人性色素斑に似た直径 1cm 以下の黒褐色斑で、躯幹に好発するが四肢に生じることもある（図 1）。病理組織像では、棍棒状に延長した表皮突起の基底層に活性化されたメラノサイトを認め、ときにはこれらのメラノサイ

図1. 長期間 PUVA を施行している尋常性乾癬患者の背部に生じた PUVA lentigines

トに異型性がみられることがある¹⁵⁾。PUVA lentigine は、ある程度以上の照射線量、照射回数に達すると発生し、照射開始時の年齢が高いほど生じやすいとされており、PUVA を中止しても容易には消退しない。その発生率は、欧米、本邦¹³⁾ およびタイ¹⁶⁾ のいずれの地域においてもほぼ同様に 50% 前後であり、人種による差はあまりみられない。しかし、その発生にはかなりの個人差があり、またスキンタイプとは無関係とされている。

ここで問題となるのは、PUVA lentigine が皮膚の前癌状態なのか、あるいは皮膚癌の前駆病変として意味のあるものなのか、それとも発癌とは全く無関係な光線性的変化なのかということである。長期間の PUVA 施行時にこれほどの高頻度に出現し、また組織学的に異型なメラノサイトを認めることがあるにも関わらず、PUVA lentigine から悪性黒子 lentigo maligna や悪性黒色腫 melanoma が生じたという報告はみられない。この病変と悪性黒色腫以外の皮膚腫瘍との関係は依然としてよく分かってはいないが、少なくとも PUVA lentigine が悪性黒色腫の前癌症そのものである可能性は低いと考えられる。

一方、PUVA keratosis¹⁷⁾ は、PUVA 療法を長期間施行された患者の被覆部皮膚に生じる長径 1cm までの小丘疹で、その頂点は角化して鱗

屑を伴い疣贅様の外観を呈する。病理組織像では、角層の過角化と錯角化を伴う表皮肥厚がみられるが、約半数の症例で角化細胞に軽度の異型性を認めるのみで悪性所見はみられない。しかし PUVA keratosis を生じた患者では、SCC の発生率が高いとの報告¹⁷⁾ もある。

PUVA lentigine や PUVA keratosis が発生した時点でケラチノサイトにどのような変化が生じているかは、依然として明らかでない。しかし、これらの病変の発生に長期の PUVA 療法が関係することは明らかである。これらの病変が発生してきた時点で、治療部の皮膚はかなり量の紫外線照射を受けていることになり、ケラチノサイトにも発癌の準備段階のような何らかの変化が生じている可能性が考えられる。したがって、これらの病変が生じてきた際に、ケラチノサイトが遺伝子レベルでどの程度のダメージを受けているかについては、分子生物学的な手法も含めて今後さらに検討していく必要がある。

いずれにせよ、PUVA lentigine や PUVA keratosis は長期にわたる PUVA 療法の結果生じてくる皮膚の変化であり、皮膚が発している何らかの警告とも考えられる。したがって、これらの病変の発生をみたら、現在までの治療を再検討して今後の治療計画を立て直すべき時期に達していると考えたほうが良いであろう。

2. 紫外線療法による発癌の危険因子・誘因

本邦報告 26 例(表 2)のうちで、PUVA 発癌における誘発危険因子に関する記載があったものは 16 例であった。誘因なしとはっきり記載されていたのは 2 例だけで、複数の危険因子が存在したものが多くみられた。その内容(表 5)としては、UVB 療法などの紫外線に関連したものが多かったが、海外では統計的に危険因子として証明されている抗腫瘍化学療法剤のメソトレキセート: MTX が使用されていたのは 2 例だけであった。これは、乾癬に対する本邦での MTX 使用率が低いせいと思われる。これ以外には、近年報告のあった 3 例が全てシク

表 5. 紫外線療法後の皮膚前癌症・皮膚癌本邦例における発癌危険因子

発癌の危険因子	あり なし 不明・記載なし	16例 4例 6例
外的要因：		
放射線療法		4
UVB療法		4
タール製剤外用		3
ゲッケルマン療法		2
露光部		2
ソラレン外用+自然光		1
人工太陽灯		1
薬剤（全身投与）：cyclosporin A		3
methotrexate		2
副腎皮質ホルモン		2
DDS		1

ロスボリン A の投与を受けていた点が注目される。

シクロスポリン A は、従来、臓器移植後の免疫抑制剤として広く用いられてきたが、欧米ではこれによって二次的に悪性リンパ腫の発生が増加することが明らかになっている。皮膚癌の発生も多数報告されているものの、移植前後の紫外線曝露や他の誘因との関係も複雑であるため、未だはっきりとした因果関係は立証されていない。

皮膚科領域においても、近年シクロスポリン A は、乾癬や重症のアトピー性皮膚炎などに内服投与されるようになってきた。皮膚科領域で用いられる 1 回投与量は移植後に用いられる量よりも遙かに少ないために、それ単独では発癌のリスクは低く比較的安全であると考えられている。しかし、PUVA 療法の奏功機序として、直接的な作用以外に免疫抑制的機序が存在することが証明されている。したがって免疫抑制剤と PUVA 療法を同時に施行した場合には、PUVA による DNA へのダメージに加えて、両者による免疫抑制作用が同時に作用することとなり、PUVA 療法単独よりも発癌を誘発しやすいと推測される。このために、英国の乾癬治療のガイドライン¹⁸⁾では、シクロスポリンの内服中は PUVA は禁忌とされている。我が国の

乾癬学会によるガイドライン¹⁹⁾でも、免疫抑制剤の内服中は PUVA は相対的禁忌とされている。また、欧米では、副作用軽減のためにシクロスポリンを隔日投与する方法、PUVA など他の療法とローテーションを組んで投与する方法、緩解導入のみに用いて後は他の療法だけで維持する方法などが提唱されている。しかし、紫外線療法との同時使用さえ避ければ、本当に安全なのかという疑問点は未だ解決されていない。

米国で 1998 年に提唱された治療指針²⁰⁾では、PUVA 療法と免疫抑制剤のローテーション療法は有効であるかもしれないが、PUVA 療法から免疫抑制剤へのローテーション療法は皮膚癌のリスクを高めるので使用しないようにとされており、これらの二つの治療法は、同時使用さえ避ければ安全であるとは考えられていない。また、Marcil と Stern²¹⁾は、PUVA 治療後のシクロスポリン併用で SCC 発生のリスクが上昇すると報告している。

長期の PUVA 療法後には、表皮細胞に DNA のダメージが生じているのみならず、免疫抑制作用による腫瘍免疫の抑制状態も加わっていると考えられる。この状態で、免疫抑制剤の全身投与によって腫瘍免疫をより一層低下させてしまい、発癌に至る可能性が危惧される。PUVA 療法をはじめとする紫外線療法と免疫抑制剤の併用に関しては、どちらを先に行ったほうがより安全か、前治療と一定の間隔をあけるべきなのかといった点を含めて、今後十分な検討が必要と思われる。

まとめ

PUVA 療法を主体とする紫外線療法は、日本人においては比較的安全性の高い治療法ではあるが、何らかの誘因が併存した際の発癌の可能性は否定できない。このため、紫外線発癌の誘因となる因子の有無を把握する事は非常に重要である。しかし、これらの誘因に対する曝露の

既往の全てを完全に把握することは容易ではない。したがって、できるだけこれらの危険因子を新たに加えないように努めなければならない。このためには、他科からのものを含めた併用薬や併用治療のみならず、日光浴や戸外での活動等の患者の生活習慣を把握しておくとともに、治療回数や総照射線量をできるだけ少なく済ませるように努力する必要がある。また、すでに発生してしまった前癌状態や癌をできるだけ早く発見するために、これらの臨床像を熟知しておくとともに、診察の際には常に患者の全身の皮膚の変化に気を配る必要がある。また、患者自身にも前癌症や癌のみならず PUVA lentigine や PUVA keratosis の発生にも注意するように、常日頃から教育しておくことが重要と思われる。

文 献

- 1) Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, et al : Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med*, 291 : 1207-1211, 1974
- 2) Stern RS, Thibodeau LA, Parrish JA, et al : Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxsalen photochemotherapy for psoriasis. *N Engl J Med*, 300 : 809-813, 1979
- 3) Stern RS, Ldair N, Melski J, et al : Cutaneous squamous-cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N Engl J Med*, 310 : 1156-1161, 1984
- 4) Stern RS, Lunder E. : Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). *Arch Dermatol*, 134 : 1582-1585, 1998
- 5) Stern RS : The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *Am Acad Dermatol*, 44 : 755-761, 2001
- 6) Eskelinen A, Halme K, Lassus A, et al : Risk of cutaneous carcinoma in psoriatic patients treated with PUVA. *Photodermatol*, 2 : 10-14, 1985
- 7) Henseler T, Christophers E, Honigsman H, et al : Skin tumors in the European PUVA Study. Eight-year follow-up of 1,643 patients treated with PUVA for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 16 : 108-116, 1987
- 8) McKenna KE, Patterson CC, Handley JH, et al : Cutaneous neoplasia following PUVA therapy for psoriasis. *Br J Dermatol*, 134 : 639-642, 1996
- 9) Shephard SE, Panizzon RG, : Carcinogenic risk of bath PUVA in comparison to oral PUVA therapy. *Dermatology*, 199 : 106-112, 1999
- 10) Torinuki W, Tagami H : Incidence of skin cancer in Japanese psoriatic patients treated with either methoxsalen phototherapy, Goeckerman regimen, or both therapies. A 10-year follow-up study. *J Am Acad Dermatol*, 18 : 1278-81, 1988
- 11) 高島明, 松波江利子, 春原晶代, 他 : 乾癬に対する外用 PUVA 療法. Re-PUVA の有効性および PUVA の副作用について. *日皮会誌*, 99 : 1405-1406, 1989
- 12) Takashima A, Matsunami E, Yamamoto K, et al : Cutaneous carcinoma and 8-methoxypsoralen and ultraviolet A (PUVA) lentigines in Japanese patients with psoriasis treated with topical PUVA : a follow-up study of 214 patients. *Photodermatol, Photoimmunol, Photomed*, 7 : 218-221, 1990
- 13) 小林仁, 大河原章 : PUVA 療法の長期的副作用. *臨皮*, 48 (5) : 144-148, 1994
- 14) 佐藤優子, 梁取明彦, 山蔭明生, 他 : 過去 20 年間における尋常性乾癬に対する PUVA 療法の小括-1 副作用例を中心に. *臨皮*, 50 (9) : 673-677, 1996
- 15) Rhodes AR, Harriot TJ, Momtaz-TK : The PUVA-induced pigmented macule: a lentiginous proliferation of large, sometimes cytologically atypical, melanocytes. *J Am Acad Dermatol*, 9 : 47-58, 1983
- 16) Gritiyarangsarn P, Sindhavananda J, Rungrairatanaroj P, et al : Cutaneous carcinoma and PUVA lentigines in Thai patients treated with oral PUVA. *Photodermatol, Photoimmunol, Photomed*, 11 : 174-177, 1995
- 17) Van Praag MC, Bavinck JN, Bergman W, et al : PUVA keratosis. A clinical and histopathologic entity associated with an increased risk of nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*, 28 : 412-417, 1993
- 18) British photodermatology group : British photodermatology group guidelines for PUVA. *Brit J Dermatol*, 130 : 246-255, 1994
- 19) 日本乾癬学会 PUVA 療法ガイドライン作成小委員会 : 乾癬の PUVA 療法ガイドライン. *日皮会誌*, 110 : 807-814, 2000
- 20) Morison WL, Baughman RD, Day RM, et al : Consensus workshop on the toxic effects of long-

- term PUVA therapy. Arch Dermatol, 134 : 595-598, 1998
- 21) Marcil I, Stern RS : Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: nested cohort crossover study. Lancet, 358 : 1042-1045, 2001

「UV 治療により誘発される前癌状態」に対するコメント

名古屋市立大学医学部皮膚科学教室 辻 卓夫

我々は名古屋市立大学皮膚科で1990年以降約10年間にPUVA療法(ほとんど外用PUVA, 一部内服PUVA, UVBを含む)を受けた患者188人のうち皮膚悪性腫瘍が発生した患者は5人であった。その内訳は基底細胞癌が2人, 日光角化症が2人, Bowen病が1人であった。これら患者のPUVA照射回数は平均543回(417~759回)。また平均総照射量は1803.2 J/cm² (1人が587 J/cm², 4人は1000 J/cm²以上)であった。このうちPUVA療法以外に3人はシクロスポリンを服用しており, その期間はそれぞれ4, 41.5, 92カ月であった。

以上の結果からPUVA総照射回数が400回以上または総照射量1000 J/cm²以上を越えなければ悪性腫瘍の発生率は高くないことがわかった¹⁾。但し, シクロスポリンの使用も悪性腫瘍の発生に何らかの影響を与えている可能性も否定できない。なお, PUVA療法(ほとんどは内服PUVA)と発癌に関する海外での報告をまとめると下表のごとくなる。

文 献

- 1) 小林桂子, 森田明理, 辻 卓夫: 外用PUVA療法と発癌. 日皮会誌, 1120:1247-1251, 2002

表 UV (特にPUVA) 療法と発癌 (海外での報告から)

-
1. SCC (actinic keratosisを含む), BCCそしてmalignant melanoma (MM) の順で相関がみられる。
 2. 被覆部に出現することが多い (SCC, BCC: 体幹 MM: 背, 腕)。
 3. SCCではskin typeがI, IIの人に出現し易いが, III, IVの人にも出現する。
 4. UVの照射量およびPUVA療法の回数と関係する。
 5. PUVA療法終了後, 免疫抑制剤 (但し, methotrexateは除く) 使用で, SCCが有意に増加。
最近の報告で, cyclosporine使用後, 6年間のfollow upでこれの使用前に比べて7倍, 一般人期待値の100倍増加。PUVA療法200回以上受けた人はそれ以下の人に比べ有意に高い。(Marcil I et al. Lancet 2001; 358: 1042-1045.)
 6. MMの場合, 長期間 (15年以上) の観察が必要。
最近の報告で, 一般人期待値の10倍の出現をみた (822人中23人にMM)。MM出現の約半数はPUVA療法180回までに出現。(Stern RS et al. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 755-761.)
-