

201324127A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

重症型扁平苔癬の病態解析及び診断基準・治療指針の確立

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井川 健

平成 26 年(2014 年) 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

重症型扁平苔癬の病態解析及び診断基準・治療指針の確立

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井川 健

平成26年（2014）年 3月

# 【目 次】

I. 平成25年度構成員名簿	-----	1
II. 総括研究報告		
重症型扁平苔癬の病態解析及び診断基準・治療指針の確立	-----	3
井川 健 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野)		
III. 分担研究報告		
1. 重症型扁平苔癬診療ガイドライン (案)	-----	9
井川 健 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野)、他		
2. 全国大学病院皮膚科および歯科口腔外科を対象とした重症型扁平苔癬の疫学調査	-----	41
井川 健 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野)		
3. 扁平苔癬の発症における発汗障害の関与	-----	45
塩原 哲夫 (杏林大学医学部皮膚科)		
4. 扁平苔癬の発症機序と原因遺伝子の探索	-----	48
魚島 勝美 (新潟大学大学院医歯学総合研究科生体歯科補綴学分野)		
5. 加齢に伴う末梢寛容の破綻と扁平苔癬発症機序の研究	-----	50
小豆澤宏明 (大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学皮膚学)		
6. 扁平苔癬と金属アレルギーとの関連の検討	-----	53
井川 健 (東京医科歯科大学医歯学総合研究科皮膚科学分野)		
横関 博雄 (東京医科歯科大学医歯学総合研究科皮膚科学分野)		
佐藤 貴浩 (防衛医科大学校皮膚科)		
西澤 綾 (東京医科歯科大学医歯学総合研究科皮膚科学分野)		
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	57
V. 班会議プログラム・議事録・抄録	-----	89

I. 平成25年度構成員名簿

重症型扁平苔癬の病態解析及び診断基準・治療指針の確立

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	井川 健	東京医科歯科大学皮膚科	講師
研究分担者	横関 博雄	東京医科歯科大学皮膚科	教授
	片山 一朗	大阪大学皮膚科	教授
	塩原 哲夫	杏林大学皮膚科	教授
	佐藤 貴浩	防衛医科大学校皮膚科	教授
	魚島 勝美	新潟大学口腔健康科学	教授
	小豆澤 宏明	大阪大学皮膚科	助教
	西澤 綾	東京医科歯科大学皮膚科	講師
研究協力者	三橋 善比古	東京医科大学皮膚科	教授
	種井 良二	東京都健康長寿医療センター	部長
	濱崎 洋一郎	獨協医科大学皮膚科	准教授
	小宮山 一雄	日本大学歯学部病理学講座	教授
	神部 芳則	自治医科大学歯科口腔外科学講座	教授
	古屋 亜衣子	防衛医科大学校病院皮膚科	助教

## II. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性克服研究事業）

総括研究報告書

重症型扁平苔癬の病態解析及び診断基準・治療指針の確立

研究代表者 井川 健 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 講師

研究要旨：扁平苔癬は、本邦では「皮膚科特定疾患Ⅰ」に認定されており、難治性疾患の一つと認識されてきたが、診断基準、診療ガイドラインが未だなく、適切な段階的な治療がなされているは言い難い状況にある。本研究においては、まず、診断のために必要な疾患の定義、病型分類、治療方針等、診療ガイドラインを策定した。このガイドラインを基本にして、扁平苔癬の標準的な治療法が確立されていくことになると考えられる。また、扁平苔癬、あるいは、日常生活に支障を来たすような広範かつ重症な皮膚病変、爪病変、脱毛、難治性口腔内病変等を呈する重症型扁平苔癬の発症頻度等の実態を、全国大学病院の皮膚科、歯科口腔外科を対象に疫学調査を行った。扁平苔癬は全外来患者の0.18%であり、さらに重症型扁平苔癬はその1割を占めることが明らかとなった。

各個研究においては、扁平苔癬患者における金属パッチテストの陽性率の検討、扁平苔癬治療における保湿剤使用の重要性等の臨床的検討を行った。さらに疾患特異的遺伝子変異の検出を試みた。また、動物モデルを用いた研究では、胸腺での、自己反応性 T 細胞の除去、あるいは胸腺由来の制御性 T 細胞の機能が緩徐に破綻することで、慢性炎症を引き起こすことが示唆された。実際の患者における胸腺腫関連の扁平苔癬で、胸腺腫が自己反応性 T 細胞の除去、あるいは胸腺由来の制御性 T 細胞の破綻のどちらに主に関与しているのかは、不明であるが、扁平苔癬の病態を考える上で有用と考えられた。

最後に、本研究は、皮膚科医師、歯科医師の協体制のもと、横断的、多角的、包括的に扁平苔癬の病態、発症機序を解析しようとした試みであって、これからも両者の密接な連絡のもと、研究を続けていく体制を作ることができたことは大きな利点であったと思われる。

研究分担者

横関 博雄	東京医科歯科大学皮膚科	教授
片山 一朗	大阪大学皮膚科	教授
塩原 哲夫	杏林大学皮膚科	教授
佐藤 貴浩	防衛医科大学校皮膚科	教授
魚島 勝美	新潟大学口腔健康科学	教授
小豆澤 宏明	大阪大学皮膚科	助教
西澤 綾	東京医科歯科大学皮膚科	講師
研究協力者		
三橋 善比古	東京医科大学皮膚科	教授
種井 良二	東京都健康長寿医療センター	部長
濱崎 洋一郎	獨協医科大学皮膚科	准教授
小宮山 一雄	日本大学歯学部病理学講座	教授
神部 芳則	自治医科大学歯科口腔外科学講座	教授
古屋 亜衣子	防衛医科大学校病院皮膚科	助教

常を伴う炎症性皮膚疾患の一つである。脱毛、爪の委縮、脱落といった臨床症状を呈するものもある。また、口腔粘膜にも発症し難治性糜爛を形成するなど、日常生活に支障をきたす難治性のものも含まれている。

扁平苔癬は「皮膚科特定疾患Ⅰ」に指定されているものの、本邦においては、皮膚科のみならず、歯科においても診断基準、治療診療ガイドラインがなく、実際の臨床の場では診断、治療に苦慮することも多い。

本邦における発症頻度は0.1%程度と報告されていることが多いが、上記のように、皮膚、粘膜（特に、口腔内）を侵す疾患であるため、診療科も医科（主に皮膚科）、歯科にわたっており、その全容は明らかではない。さらに、爪病変、脱毛、口腔内難治性糜爛を伴って、日常生活に支障をきたすような重症扁平苔癬の発症頻度等は明らかでない。

従って、本研究では、1) 扁平苔癬について、皮膚科医ならびに歯科医にも利用できる診療ガイド

A. 研究目的

扁平苔癬は、四肢、体幹に多角形の扁平隆起する紫紅色調の丘疹を形成し、慢性に経過する角化異

ラインを作製し、共通した考え方のもとで質の高い診療を提供する。2) 皮膚科および歯科を対象に、扁平苔癬、あるいは治療抵抗性で日常生活に支障をきたすような重症扁平苔癬の頻度や合併症、あるいは治療方法についての疫学調査を行い、本邦における現状を把握する。3) マウスモデルを用いて、病態機序の解明に努めることを目的とする。4) 金属パッチテストの結果と扁平苔癬の臨床形態についての調査をするとともに、5) 保湿剤による治療効果を検討し、6) 疾患特異的な遺伝子異常の有無を検討することとした。

## B. 研究方法

### 1) 診療ガイドラインの作成

研究代表者井川をはじめ、研究分担者、研究協力者の皮膚科医師、歯科医師による診療ガイドライン作成委員会を発足させ扁平苔癬診療ガイドラインを作成した。疾患の定義、疫学、病態メカニズム、治療方針などを盛り込んで、特に治療方針についてはEBMを重視して作成することとした。

### 2) 疫学調査 (井川)

全国の国公立大学病院皮膚科 92 施設、ならびに歯科口腔外科 113 施設を対象に扁平苔癬、ならびに重症扁平苔癬についてのアンケート調査を施行した。なお、重症扁平苔癬は以下①、②のように定義した。①脱毛、爪の委縮、脱落などの臨床症状を呈し、日常生活に支障をきたすような症例、あるいは、病変が体幹四肢の広範囲にあり、いずれも治療抵抗性のもの。②口腔内あるいは外陰部の難治性糜爛、潰瘍などを繰り返し、治療抵抗性であり、日常生活に支障をきたすもの。

調査票の発送、回収はいずれも郵送にて行った。

調査対象期間は過去3年間とした。

(倫理面への配慮)

今回の研究には、倫理面への配慮を必要としなかった。

3) 動物モデルを用いた扁平苔癬と胸腺との関連の研究 (各個研究：小豆澤、片山)

表皮にモデル自己抗原を発現するトランスジェニックマウスとしてケラチン5プロモーター下にニワトリ卵白アルブミン(OVA)を発現するK5-mOVAを用いた(Azukizawa H. et al. Eur J Immunol. 2003 Jul;33(7):1879-88)。表皮傷害性のCD8+ T細胞のモデルとしてOVA特異的T細胞受容体トランスジェニックマウスであるOT-Iを用いた。我々は今回K5-mOVAマウスとOT-Iマウスを交配したダブルトランスジェニックマウスを作製し、生後6ヶ月以上の長期にわたり観察を行った。

4) 扁平苔癬と金属アレルギーとの関連の検討 (各個研究：横関、佐藤、井川、西澤)

1994年から2009年までの過去16年間に東京医科歯科大学皮膚科を受診、加療した扁平苔癬115例につき検討した。病変部位と金属パッチテストの結果について検討を行った。

5) 扁平苔癬の発症と発汗の関連を検討する (各個研究：塩原)

発汗異常を明らかにするため、一つの汗腺・汗管からの発汗量を定量的に計測するためのimpression mold法(IM法)を確立し、それを用いて扁平苔癬の病変部、辺縁健常部、健常部における発汗反応を明らかにしようと考えた。対照として、同様の炎症性角化異常症の尋常性乾癬の病変部において、発汗障害が認められるか検討した。治療として、ヘパリン類似物質、ステロイドを用いて発汗障害と病変が改善するかについても検討した。

6) 扁平苔癬における疾患特異的遺伝子の検討 (各個研究：魚島)

本研究では医科と歯科の連携を図り扁平苔癬、口腔扁平苔癬の両疾患部位に共通の変動遺伝子群をマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析によって検索し、両疾患に共通する病因遺伝子群に対する絞り込みを行ない、分子生物学的な疾患理解の一助とするものである。



## C. 研究結果

### 1) 診療ガイドラインの作成

診療ガイドライン委員会における討論の結果、扁平苔癬の診断については、「項目いくつ以上で確定診断」などといった診断基準策定は困難な疾患であると判断した。従って、その診断には、以下のような疾患の定義をもってなす、ということにした。

疾患の定義：

「扁平苔癬は原因が明らかではない、角化異常を伴う炎症性疾患の一つであり、皮膚においては、多角形の中央かやや凹んだ扁平隆起する、紫紅色調の丘疹が特徴的で、痒痒を伴い慢性に経過する。爪甲では白濁、肥厚、萎縮、脱落、毛髪部では暗紫紅色で軽度光沢ある脱毛斑がみられることがある。粘膜病変の場合、最も特徴的な所見は乳白色の細い線条である。乳白色線状は細かい網の目状ないしレース状の病変となることが多いが、輪状、放射線状、さらに円形ないし楕円形の斑を呈することもある。ときにびらん、萎縮、水疱を伴う。組織学的には、苔癬型反応を示し、表皮（粘膜上皮）細胞には明らかな異型を認めない。」

また、今回は、扁平苔癬型の薬疹は除外することとした。さらに、本邦、海外における疫学をまとめ、疾患の分類、鑑別についてまとめた。また、疾患を診断、評価するための検査についても記述した。治療方針については、皮膚や口腔内など、罹患タイプごとに、EBMを重視し、段階的な治療が可能となるように記述した。さらに、個々の治療法について、クリニカルクエスト方式に記述した内容を付記した。

以上の診療ガイドラインは現在進行形で内容を検討中である。

### 2) 疫学調査

アンケートの回収率は、皮膚科 47.8% (44 施設/92 施設)、歯科 43.4% (49 施設/113 施設)、全体で 44.9% (92 施設/205 施設) であった。皮膚科、歯科を総合した扁平苔癬患者は、外来患者全体の

0.18%という結果であり、これは、2009 年の「本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査」(日皮会誌 2009 ; 119 (9) : 1795-1809.) の数字 (0.3%) と比較して大きく変わらない値であった。また、重症扁平苔癬は、外来患者全体の 0.01%、扁平苔癬患者の中ではおよそ 1 割を占める、ということが判明した。なお、男女比については、扁平苔癬、重症扁平苔癬患者ともに、1.5 倍から 2 倍程度、女性の方が多いという結果であった。

重症扁平苔癬は、粘膜、特に口腔内病変が多く見られることが特徴であった。

重症扁平苔癬患者の 2 割弱に HCV 感染症が認められ、また、3 割弱で金属パッチテストが陽性であった。

注意すべきこととして、重症扁平苔癬患者のうち、4%程度で経過中に局所の悪性腫瘍発生がみられた。

最後に、重症扁平苔癬の治療として、皮膚科、歯科、どちらにおいてもステロイド外用が高頻度に行われていることがわかった。その他は、皮膚科と歯科で順位の違いはあるものの、頻度の高いもの上位 5 番目まではほとんど同様であった (ステロイド外用/全身投与、歯科金属除去、保湿剤)。なお、歯科においては、「その他の治療」において、アズレンスルホン酸ナトリウムによるうがい (口腔内保清) が重要と考えられていた。

### 3) 動物モデルを用いた扁平苔癬と胸腺との関連の研究

これまでの研究結果と同様に、K5-mOVA マウスと OT-I マウスを交配すると、表皮抗原特異的な CTL の多くは胸腺でのネガティブセレクションにより、末梢のリンパ組織にはわずかの OT-I 細胞しかみとめず、表皮特異的な自己免疫疾患も発症しない。しかし、それは生後 6 ヶ月までで、生後 8 ヶ月以降の K5-mOVA.OT-I マウスでは軽度の表皮細胞障害がみられた

### 4) 扁平苔癬と金属アレルギーとの関連の検討

扁平苔癬患者における金属パッチテスト陽性率は30%であった。金属パッチテストの陽性率は金属によって異なるが、日本皮膚接触皮膚炎学会（JCDRG）1994での陽性率の集計の1位であるCoが17.3%の陽性率であることと比較すると今回の陽性率は扁平苔癬患者では高い傾向がみられた。パッチテスト陽性患者の病変部位をみてみると、爪扁平苔癬（NLP）で陽性である率が高く、口腔粘膜扁平苔癬（OLP）における金属パッチテストの陽性率と比較し有意に陽性率が高いことがわかり、NLPと金属の関連性が疑われた。

#### 5) 扁平苔癬の発症と発汗の関連の検討

扁平苔癬病変部では著明な発汗滴の減少と発汗直径の低下がみられた。また、治療として使われるステロイド外用剤は、発汗に関してはそれを阻害する方向に働く可能性を示唆する結果が得られた。それに対して、保湿剤として使われるヘパリン類似物質含有軟膏は、発汗にはよい効果をもち、病変を改善させることがわかった。

#### 6) 扁平苔癬における疾患特異的遺伝子の検討

現在、各標本の遺伝子発現変動を解析中である。

### D. 考察

扁平苔癬は、本邦では「皮膚科特定疾患Ⅰ」に認定されている難治性疾患の一つと認識されてきたが、診断基準、診療ガイドラインが未だなく、適切な段階的な治療がなされていなかった。本研究においては、診断のための疾患の定義、病型分類、治療方針等、診療ガイドラインを策定した。これからはこのガイドラインをたたき台にして、さらなる改訂を重ねる事によって、よりよい本疾患の診療が確立されていくと考えられる。また、日常生活に支障を来すような広範かつ重症な皮膚病変、爪病変、脱毛、難治性口腔内病変等を呈する、重症型の扁平疾患の発症頻度等の実態が本邦において初めて明らかになった。このことは重症型の扁平苔癬の予後、特に悪性腫瘍の発生などを評価していく上での重要な資料となると考えられる。

また、本研究においては、扁平苔癬を皮膚科、歯科医師の協力体制のもと、横断的、多角的、包括的に扁平苔癬の病態、発症機序を解析しようとした試みであって、これからも両者の密接な連絡のもと、研究を続けていく体制を作ることができたことは大きな利点であったと思われる。

臨床的な調査に目を移すと、金属パッチテストの陽性率は扁平苔癬患者では比較的高いことが判明した。またパッチテスト陽性と病変部位に関連が見られる結果が得られた。ただし、金属アレルギーが扁平苔癬にどの程度関連するかは議論のあるところである。また、保湿剤を使うことで、発汗機能の改善がみられ、そのことを通して扁平苔癬が改善する可能性が示唆された。動物モデルを用いた研究では、胸腺での、自己反応性T細胞の除去、あるいは胸腺由来の制御性T細胞の機能が徐々に破綻することで、慢性炎症を引き起こすことが示唆された。実際の患者における胸腺腫関連の扁平苔癬で、胸腺腫が自己反応性T細胞の除去、あるいは胸腺由来の制御性T細胞の破綻のどちらに主に関与しているのかは、不明であるが、扁平苔癬の病態を考える上で有用と考えられた。

### E. 評価

#### 1) 達成度について

診療ガイドラインの作成については、達成しつつあるところである。疫学調査施行については達成した。動物モデルを用いた病態メカニズムについての研究についても、短期間で、以降の研究の方向性を決めるような結果を得られた。扁平苔癬における金属アレルギーの関与についての臨床研究では議論はあるところではあるが、一定の成果が得られた。また、扁平苔癬と発汗の関連についての研究は、興味あることと考えられ、疾患特異的遺伝子の検索についても重要であると考えられた。

#### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究により、本邦における初めての扁平苔癬診

療ガイドラインが作成されることになる。このガイドライン作成委員会には、皮膚科のみならず、歯科医も参加しており、医科、歯科どちらでも本疾患の診療に携わっているものに必ず役立つことと考えられる。また、動物モデルを用いた病態解明の試みにより、将来的に、より副作用の少ない、発症機序に立脚した治療法の選択、開発につながり、本疾患に悩まされる人々の一助になることであろう。

### 3) 今後の展望について

本研究は、いわゆる本態性の扁平苔癬を対象としたが、今後は、薬剤誘発性と考えられるものや、GVH reaction としての扁平苔癬様反応など、ひろく対象を広げて、その実態を調査する。

### 4) 研究内容の効率性について

第一回の班会議が2013年6月に執り行われたことを考えると、半年のうちに診療ガイドラインの作成(中途)、全国規模の疫学調査、動物モデルを用いた研究の実施、がなされ、鑑みると、研究は効率的に実施されたと考えられる。

## F. 結論

本研究が、扁平苔癬の診療において、本邦で初めて共通した考え方のもとで、診断、治療行われる端緒となったことは、本疾患で苦しむ多くの患者、ならびに臨床の現場でそれら患者と向き合う医師、歯科医師にとって、非常に意義のあるものであったと考えられる。

## G. 研究発表

### [国内]

口頭発表 1件  
 原著論文による発表 0件  
 それ以外(レビュー等)の発表 2件

### 論文発表(主なもの)

- 1) 小豆澤 宏明【重症薬疹の診断と治療】薬疹におけるリンパ球刺激試験でとらえる薬剤特

異的T細胞 臨床免疫・アレルギー科 59巻  
 4号 Page438-444

- 2) 小豆澤 宏明 【薬疹を診る-注意点とその対応】最近の薬疹 注意すべき薬剤とその臨床症状 日本医師会雑誌 142巻3号  
 Page503-507

### 学会発表(主なもの)

- 1) 井上 知子(大阪大学 皮膚科), 花房 崇明, 小豆澤 宏明, 横見 明典, 片山 一朗 抗TNF- $\alpha$ 阻害薬投与後に発症した、thymoma non-associated multiorgan autoimmunity の一例 第112回日本皮膚科学会総会 横浜 平成25年) 6月14日~16日

### [海外]

口頭発表 2件  
 原著論文による発表 11件  
 それ以外(レビュー等)の発表 0件  
 そのうち主なもの  
 論文発表(主なもの)

- 1) Nakajima K, Terao M, Takaishi M, Kataoka S, Goto-Inoue N, Setou M, Horie K, Sakamoto F, Ito M, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Itami S, Katayama I, Takeda J, Sano S. Barrier abnormality due to ceramide deficiency leads to psoriasiform inflammation in a mouse model. *J Invest Dermatol.* 2013 Nov;133(11):2555-65.
- 2) Hirobe S, Azukizawa H, Matsuo K, Zhai Y, Quan YS, Kamiyama F, Suzuki H, Katayama I, Okada N, Nakagawa S. Development and clinical study of a self-dissolving microneedle patch for transcutaneous immunization device. *Pharm Res.* 2013 Oct;30(10):2664-74.
- 3) Sakaguchi M, Bito T, Oda Y, Kikusawa A, Nishigori C, Munetsugu T, Yokozeki H, Itotani Y, Niguma T, Tsuruta D, Tateishi C, Ishii N, Koga H, Hashimoto T. Three cases of linear IgA/IgG bullous dermatosis showing IgA and IgG reactivity with multiple antigens, particularly

- laminin-332. JAMA Dermatol. 2013 Nov;149(11):1308-13.
- 4) Inoue T, Yamaoka T, Murota H, Yokomi A, Tanemura A, Igawa K, Tani M, Katayama I. Effective Oral Psoralen Plus Ultraviolet A Therapy for Digital Ulcers with Revascularization in Systemic Sclerosis. Acta Derm Venereol. 2013 Aug 8.
  - 5) Takehara Y, Satoh T, Nishizawa A, Saeki K, Nakamura M, Masuzawa M, Kaneda Y, Katayama I, Yokozeki H. Anti-tumor effects of inactivated Sendai virus particles with an IL-2 gene on angiosarcoma. Clin Immunol. 2013 Oct;149(1):1-10.
  - 6) Saeki K, Satoh T, Yokozeki H.  $\alpha(1,3)$  Fucosyltransferases IV and VII are essential for the initial recruitment of basophils in chronic allergic inflammation. J Invest Dermatol. 2013 Sep;133(9):2161-9.
  - 7) Hanafusa T, Matsui S, Murota H, Tani M, Igawa K, Katayama I. Increased frequency of skin-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells as a diagnostic indicator of severe atopic dermatitis from cutaneous T cell lymphoma. Clin Exp Immunol. 2013 Jun;172(3):507-12.
  - 8) Kataoka N, Satoh T, Hirai A, Saeki K, Yokozeki H. Indomethacin inhibits eosinophil migration to prostaglandin D2 : therapeutic potential of CRTH2 desensitization for eosinophilic pustular folliculitis. Immunology. 2013 Sep;140(1):78-86.
  - 9) Kitagaki H, Hiyama H, Kitazawa T, Shiohara T: Psychological stress with long-standing allergic dermatitis causes psychodermatological conditions in mice.
  - 10) Takahashi R, Sato Y, Kurata M, Yamazaki Y, Kimishima M, Shiohara T: Pathological role of regulatory T cells in the initiation and maintenance of eczema herpeticum lesions. J Immunol 192:969-978, 2014.
  - 11) Hayakawa J, Mizukawa Y, Kurata M, Shiohara T: A syringotropic variant of cutaneous sarcoidosis: presentation of 3 cases exhibiting defective sweating responses. J Am Acad Dermatol 68:1016- 1021, 2013.
- 学会発表（主なもの）
- 1) Hiroaki Azukizawa, A case of TEN induced by aspirine World SCAR joint meeting Keelung Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan Nov. 15th 2013
  - 2) Hiroaki Azukizawa, Utility of Lymphocyte transformation test demonstrated by flow cytometry. The 8th International Congress of Cutaneous Adverse Reactions. Chang Gung University, Taiwan, Nov 16-17th 2013.
- H 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）
- 1 特許取得 なし
  - 2 実用新案登録 なし
  - 3 その他 なし

### III. 分担研究報告

重症型扁平苔癬診療ガイドライン（案）

## 1.ガイドラインの背景ならびに位置付け、疾患の定義

### 1) 背景

扁平苔癬は、四肢、体幹に多角形の扁平隆起する紫紅色調の丘疹を形成し、慢性に経過する角化異常を伴う炎症性皮膚疾患の一つである。口腔粘膜にも発症し難治性糜爛を形成することがある。また、脱毛、爪の委縮、脱落などの臨床症状を呈するものもあり、日常生活、QOL に支障をきたす難治性皮膚疾患の一つと考えられる。本邦において、扁平苔癬は「皮膚科特定疾患Ⅰ」に指定されてはいるものの、診断基準、治療診療ガイドラインは未だなく、実際の臨床の場では診断、治療に苦慮することも多い。以上の理由から、扁平苔癬の疾患概念、診断基準、適切な治療法のガイドラインを策定することとした。

### 2) 位置付け

扁平苔癬診療ガイドライン作成委員会は、平成 25 年度難治性疾患等克服研究事業「重症型扁平苔癬の病態解析及び診断基準・治療指針の確立」研究班として発足し、日本皮膚科学会、日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会から委嘱された委員によって構成されたものである。本委員会で作成されたガイドラインは我が国における扁平苔癬の概念と現時点における診断・治療指針を示すものである。

### 3) 疾患の定義

扁平苔癬は原因が明らかではない、角化異常を伴う炎症性疾患の一つであり、皮膚においては多角形の中央かやや凹んだ扁平隆起する、紫紅色調の丘疹が特徴的で、瘙癢を伴い慢性に経過する。爪甲では白濁、肥厚、萎縮、脱落、毛髪部では暗紫紅色で軽度光沢ある脱毛斑がみられることがある。粘膜病変の場合、最も特徴的な所見は乳白色の細い線条である。乳白色線状は細かい網の目状ないしレース状の病変となることが多いが、輪状、放射線状、さらに円形ないし楕円形の斑を呈することもある。ときにびらん、萎縮、水疱を伴う。組織学的には、苔癬型反応を示し、表皮（粘膜上皮）細胞には明らかな異型を認めない。

- ・苔癬型反応：表皮（または粘膜上皮）基底細胞層の液状変性を認め、表皮または粘膜上皮直下に帯状の強いリンパ球浸潤をみる。
- ・鑑別疾患として、扁平苔癬型薬疹、萎縮性硬化性苔癬、限局性皮膚硬化症、皮膚円盤状ループス、爪白癬、爪乾癬、粘膜カンジダ症、癬痕性類天疱瘡、尋常性天疱瘡等があげられる。

### 4) 重症扁平苔癬の定義

- ① 脱毛、爪の委縮、脱落などの臨床症状を呈し、日常生活に支障をきたすような症例、あるいは、病変が体幹四肢の広範囲にあり、いずれも治療抵抗性のもの。
- ② 口腔内あるいは外陰部の難治性糜爛、潰瘍などを繰り返し、治療抵抗性であり、日常生活に支障をきたすもの

(井川 健)

## 2. 疫学

扁平苔癬の発症頻度に関する統計は、国、地域により異なるが、1970年のスウェーデンにおけるデータでは、男性で0.3%、女性で0.1%である[1]。日本においては、2009年の「本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査」によれば、全皮膚科疾患のうち0.3%が扁平苔癬であったということである[2]。なお、2008年のreviewによれば、口腔扁平苔癬の発症頻度は、女性の方によくみられる傾向にあり、おおよそ1%前後と報告されている事が多い[3]。性差では、上述のように、欧米では女性に多いとする報告が多い（おおよそ60%程度）[4, 5]。年齢は、40歳から45歳が多く、口腔扁平苔癬の場合、それより高齢であり、50歳から60歳の間が多いようである[4-6]。これに関連して、子供に発症する例は比較的少ないとされる（全扁平苔癬患者の5%以下と報告されている）[7]。口腔内病変を持つ場合、皮膚症状が先行あるいは併存する例は16%という報告がある[8]。逆に、皮膚症状を持つ症例の75%には何らかの粘膜症状がみられるとされる[9]。また、口腔扁平苔癬は潜在的に前がん状態であるとする考えかたもあり、おおよそ1%の割合で有棘細胞癌が発症するとする報告もある[10]。

## 文献

- 1) Hellgren L. The prevalence of lichen ruber planus in different geographical areas in Sweden. *Acta Derm Venereol.* 1970;50:374-380.
- 2) 日本皮膚科学会学術委員会. 本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査. *日皮会* 2009 ; 119 (9) : 1795-1809.
- 3) McCartan BE, Healy CM. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:447-453.
- 4) Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M et al. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis.* 2009;15:235-243.
- 5) Bermejo-Fenoll A, Sánchez-Siles M, López-Jornet P et al. A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *J Oral Pathol Med.* 2010;39:491-496.
- 6) Irvine C, Irvine F, Champion RH. Long-term follow-up of lichen planus. *Acta Derm Venereol.* 1991;71:242-244.
- 7) Walton KE, Bowers EV, Drolet BA et al. Childhood lichen planus: demographics of a U.S. population. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:34-38.
- 8) Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88:431-436.
- 9) Shiohara T, and Kano Y. Lichen Planus and lichenoid dermatodes, *In Dermatology.* Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. London, Mosby, 2003, p.175-198.
- 10) Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P et al. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med.* 2011;40:677-683.

(井川健)



### 3. 病態、発症機序

扁平苔癬における帯状の炎症細胞浸潤は、T細胞（制御性T細胞を含む）、NK細胞、樹状細胞(形質細胞様樹状細胞を含む)、マクロファージ、好酸球など多彩である。皮膚と粘膜に対する炎症は、浸潤するT細胞による表皮障害で、CD8陽性細胞傷害性Tリンパ球（CTL）がPerforinやGranzyme Bといった細胞傷害性分子を介してケラチノサイトの細胞死を誘導するものと考えられる。動物モデルで、IFN- $\gamma$ やTNF- $\alpha$ 産生性の自己反応性のT細胞により苔癬型組織反応が誘導されることから、扁平苔癬は自己免疫の関与が強く示唆される。一方で、外因性的原因としては、口腔扁平苔癬では、金属アレルギーによる接触皮膚炎の反応、扁平苔癬型薬疹では、薬剤特異的CTLによる反応など、いずれも遅延型過敏反応が関与する。その他に、口腔粘膜からC型肝炎ウイルスが分離されるとの報告があるが、関連は部分的である。慢性移植片対宿主病（GVHD）でも、口腔、皮膚に扁平苔癬がみられ、非GVHDの扁平苔癬と同様に、PerforinやGranzyme Bを介したCTLによるケラチノサイトの細胞死と考えられる。さらに、扁平苔癬は、胸腺腫などで腫瘍随伴症として出現する場合があります、とくにGood症候群（胸腺腫、低 $\gamma$ グロブリン血症、B細胞減少または欠損、CD4/CD8比の異常、免疫不全）では、皮膚の扁平苔癬およびoral erosive lichen planus（OELP）の合併が知られる。胸腺腫にともなった扁平苔癬では、胸腺腫の切除により扁平苔癬が消失することがある。このように扁平苔癬の病態、発症機序は、遅延型過敏反応の病態が、多岐にわたる原因によって起こることにある。

口腔扁平苔癬は、慢性炎症による表皮基底層障害から、長期的には1-2%で有棘細胞癌を生じ、前癌状態として病態をとらえる必要がある。

#### 文献

- 1) Shimizu M, Higaki Y, Higaki M, Kawashima M. The role of granzyme B-expressing CD8-positive T cells in apoptosis of keratinocytes in lichen planus. Arch Dermatol Res. 1997;289(9):527-32.
- 2) Shiohara T, Nickoloff BJ, Moriya N, Gotoh C, Nagashima M. In vivo effects of interferon-gamma and anti-interferon-gamma antibody on the experimentally induced lichenoid tissue reaction. Br J Dermatol. 1988;119(2):199-206.
- 3) Lodi G, Pellicano R, Carozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. Oral Dis. 2010;16(7):601-12.

(小豆澤宏明)

#### 4-1-1. 診断

扁平苔癬(LP)の診断は臨床所見と病理組織所見によりなされる。臨床的には、小型でやや隆起し、多形で紅調を呈し、中央扁平な光沢ある丘疹 1)が基本である。Wickham 線条と呼ばれる白色の線条を、紫紅色丘疹上に認めることもある。これらの丘疹は散在性に、時に融合して認められる。掻痒は激痒から全くないものまで様々だが、多少は認める場合が多い。好発部位は手関節屈側、手背、下腿伸側、頸部、仙骨部などで、口腔粘膜や陰茎～亀頭部も好発部位である。

病理組織学的には、表皮向性に浸潤するリンパ球による表皮基底層の障害が基本となる。1) 2) 表皮向性浸潤程度は様々であるが、典型的には表皮直下の帯状のリンパ球浸潤として認められる。表皮の変性は、液状変性コロイド小体(Civatte body)として観察される。表皮顆粒層は肥厚し、表皮は時に鋸歯状を呈する。丘疹の生ずる部位や、炎症の強さや進展の程度に応じて、以下の様々な臨床像 2) 3) を呈する。

#### 4-1-2. 分類

##### 1) 環状 LP(annular LP)

典型疹が遠心性に拡大し、中央部が消退した場合に認められる。全 LP のうち 10%程度認められ、亀頭部でこの臨床型を呈しやすい。多発している中の一部がこの臨床型を呈することもある。

##### 2) 萎縮性 LP(atrophic LP)

環状 LP に近いが、下腿に生じやすく、丘疹が拡大するとともに中央部が萎縮する。硬化性萎縮性苔癬(LSA)やモルフェアとの類似性が指摘されている。

##### 3) 肥大性 LP(hypertrophic LP)

LP verrucosus の別名もあり、下腿や足背などの厚い角化を被る局面として認められる。経過は極めて慢性で掻破を伴うことが多い。慢性の静脈のうっ滞が基盤にある場合が多い。本症は有棘細胞癌の発症母地となりうるので、経過は注意が必要である。

##### 4) 水疱性 LP(bullous LP, LP pemphigoides)

以前より存在していた LP の病変の一部に水疱が生ずる場合と、新たに水疱とともに LP の病変が生じる場合がある。前者を bullous LP と呼び、後者を LP pemphigoides と呼ぶことが多い。しかし類天疱瘡と LP が混在する場合にも LP pemphigoides と呼ばれることもある。一般的には、LP pemphigoides は BP180 抗体を持つようなタイプにつけられる病名である。

##### 5) 線状 LP(linear LP)

Köbner 現象の結果生じることが多いが、しばしば Blaschko 線に沿って認められる。比較的若年に認められ時に帯状の分布をとることもある。その場合には、無症候性 の帯状疱疹が前駆している可能性 4)が考えられる。

##### 6) 光線性 LP(actinic LP)

若年者に発症しやすく、春～夏に顔面、手背、前腕伸側、頸部など露光部に発症する。LP の光線

過敏型なのか、LP と光線過敏症の中間型なのかは論議の別れるところである。

#### 7) 急性 LP

急速に全身性に拡大するタイプで、躯幹、手関節屈側や足背などを冒す。薬剤との関連を疑わせる場合が多いが、自然治癒傾向があり、多くは数ヶ月以内に色素沈着を残し治癒するので、後述するように薬剤との関連を決定するのは慎重に行うべきである。

#### 8) Lichen planopilaris

毛嚢を冒すため毛嚢性 LP (follicular LP) とも呼ばれる。被髪頭部や腋窩などに病変を認める場合が多く、孔性角栓を中心として周囲に紫紅色局面が取り囲む形をとりやすい。進展すれば脱毛をきたし pseudopelade of Brocq と同じ病態となる。単独の場合と、他に典型的な LP を合併する場合(口腔 LP など)があり、後者の場合は Graham Little- Piccardi-Lassueur 症候群と呼ばれる。

#### 9) 爪 LP

全 LP の約 10%に見られる。通常、複数の爪甲が冒され、翼状爪、菲薄化、萎縮、縦裂など様々な変化を認める。

#### 10) 口腔 LP

頬粘膜に自覚症のない網目状～レース状白色局面として認められることが多い。一方、萎縮やビラン、水疱を認めるタイプでは、しばしば疼痛を伴う。しばしば高度の喫煙者に本臨床型を認めることがあり、女性に多い。最も C 型肝炎と関連ある臨床型であり、舌病変や口唇、歯齦の病変は関連を強く疑わせる。

#### 11) 潰瘍性 LP (ulcerative LP)

掌蹠に生じた場合にこの臨床型を呈することが多く、疼痛を伴いやすく、極めて難治である。有棘細胞癌の発生母地になりうるので注意が必要である。

#### 12) 苔癬型薬疹 (lichenoid drug eruption)

薬剤が原因で LP あるいは LP 様皮疹 (lichenoid eruption) が生じている場合には、苔癬型薬疹とも呼ばれる。

しかし一般的に言えば、他の薬疹と比べ原因薬剤との関連を明確にするのが困難な場合が多い。その原因として、本症では原因薬剤投与開始から皮疹の発症までの期間が長い場合が多く(平均 12ヶ月)<sup>5)</sup>、内服中止から消退までの期間も長いからである。

臨床的には、本症では通常の LP と比べ新旧様々な皮疹や乾癬様皮疹が混在していることが多く、病理組織学的にも LP 様から、乾癬様まで様々な組織像が見られることが多い。<sup>2)</sup>しかも、本症として報告されていても、薬疹の診断の際に決め手となる内服誘発テストや、薬剤添加リンパ球試験 (DLST) などが行われている場合は少なく、たとえ行われていても結果は様々である。従って、薬剤が関与した LP とするか、本症とするかはかなり恣意的に決められている場合が多いと言わざるを得ない。とくに薬剤により誘発されたとされる苔癬様皮疹では、その傾向はさらに強くなり、その報告の多くは原因薬剤の中止のみで軽快したことを根拠にしている。しかし、本症との鑑別が難しい急性 LP はしばしば自然治癒傾向を示すことを考えると、薬剤の中止のみで軽快したからといって、本症あるいは薬剤の関与した LP と結論するのは難しい。同様のことは、歯科金属の除去との関連においても言える。除去のみで軽快したことだけで、薬剤や金属が原因と決めつけるのは危険である。

## 文献

- 1) 塩原哲夫：扁平苔癬. 日本皮膚科学会雑誌、116:165-172, 2006.
- 2) Shiohara T, Kano Y: Lichen planus and lichenoid dermatodes. In *Dermatology* (3rd Ed.) Bologna JL, Jorrizo JL, Schaffer JV, eds. London, Elsevier 2012, p183-202.
- 3) Shiohara T, Mizukawa Y, Takahashi R, Kano Y: Pathomechanisms of lichen planus Autoimmunity elicited by cross-reactive T cells. *Curr Dir Autoimmun* 10:206-226, 2006.
- 4) Mizukawa Y, Horie C, Yamazaki Y, Shiohara T: Detection of varicella-zoster virus antigens in lesional skin of zosteriform lichen planus but not in that of linear lichen planus. *Dermatology*, 225:22-26, 2012.
- 5) Halevy S, Shai A: Lichenoid drug eruption. *J Am Acad Dermatol* 29:249-255,1993.

(塩原哲夫)