

CQ8：グリセオフルビンは扁平苔癬の治療に効果があるか？

推奨レベル：C1

推奨文：

扁平苔癬に対する治療として、グリセオフルビンの内服を行うことについては、その有効性を高いレベルで解析した研究はない。しかし、一般的にはステロイドの内服や外用に対し抵抗性の難治の扁平苔癬には試みて良い治療法に位置づけられている。

解説：

扁平苔癬に対してグリセオフルビンが有効であることは1971年 Shegalらが著効例を報告したことに始まる(1)。彼らは1972年に各々34例の扁平苔癬患者で二重盲験試験を行っており、各群17例ずつについて通常量のグリセオフルビン500mg/日を内服したところ、complete regressionがplacebo群で35.3%であったのに対し、グリセオフルビン内服群は70.6%であったと報告した(2)。その後も多くの症例報告がなされているが、評価は報告者によってかなり異なり、口腔内扁平苔癬は皮膚扁平苔癬に比べて有効性は乏しいとされている(3)。

#### 文献

- 1) Shegal VN Rege VL, Beohar PC. Use of griseofulvin. Arch Dermatol 1971; 104: 221
- 2) Shegal VN Abraham GJ, Malik GB. Griseofulvin therapy in lichen planus. A double-blind controlled trial. Br J Dermatol 1972; 87: 383-5
- 3) Massa MC, Rogers RS 3<sup>rd</sup>. Griseofulvin therapy of lichen planus. Acta Derm Venereol. 1981; 61:547-50

(西澤 綾)

## CQ9：保湿剤は扁平苔癬に有用か？

推奨度: C1

推奨文：

扁平苔癬の治療法として、保湿剤は補助的に用いられているに過ぎないため、有用であるとのエビデンスは存在しない。しかし、ステロイド外用薬や、紫外線照射、シクロスポリンなどの免疫抑制剤に対しても反応しなかった扁平苔癬が、保湿剤の外用により軽快したとの報告は散見される。1) 堀江ら2) は、扁平苔癬の病変部において、しばしば病理組織学的に汗管の拡張と、汗腺・汗管内に汗の貯留が認められることを報告し、発汗低下が扁平苔癬発症の一因となっている可能性を報告した。その結果に基づいて、保湿剤(ヘパリン類似物質)の外用のみを行ったところ著明な軽快が得られたことから、難治性の扁平苔癬の治療として保湿剤の外用(ことにラップを用いたODT法による)が有用であると報告1)している。とくに帯状の分布を示し、無症候性の帯状疱疹後に発汗低下を伴った扁平苔癬を生じたと考えられる症例では有用である。3) 保湿剤は全ての扁平苔癬に有用というより、このように帯状の分布を示し、様々な外用剤に対して反応しない場合に有用であると言えるのかもしれない。しかし、ヘパリン類似物質は保湿作用だけでなく、発汗反応をも亢進させる作用4) が示唆されていることを考えると、発汗低下の認められる扁平苔癬には有用と言えるであろう。ヘパリン類似物質は我が国でのみ、保湿剤として使用されており、発汗促進作用は他の保湿剤では認められないことを考えると、本剤の扁平苔癬に対する有用性に関する英文論文がないことは当然なのかもしれない。

## 文献

- 1) 堀江千穂、水川良子、早川 順、塩原哲夫：乾燥が増悪因子と考えられた扁平苔癬の1例。臨床皮膚科、63：473-476,2009. 2.
- 2) 堀江千穂、水川良子、塩原哲夫：苔癬型組織 反応における汗腺、汗管の病理組織学的検討。日本皮膚科学会雑誌、121:1869-1873, 2011.
- 3) 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.
- 4) 塩原哲夫：保湿剤の効用。 MB Derma. 197:109-115, 2012.

(塩原哲夫)

## CQ10：その他

### Calcipotriol含有外用剤

推奨度：C1

2004年のThengらの、randomized controlled trialでは、calcipotriolの扁平苔癬に対する治療効果は、ベタメサゾン軟膏のそれと比較して劣るものではなかったとされている[1]。

### サリドマイドあるいはサリドマイド誘導体（apremilast）

推奨度：C1

2010年にWuらによって報告されたrandomized, positive-control, double-blind clinical trialでは、サリドマイドの外用は、デキサメサゾンの外用に対して治療効果が劣ることはなかったとされている[2]。また、2013年にPaulらは、サリドマイドの誘導体であるapremilastが扁平苔癬の治療に効果があるとするopen-label pilot studyを報告している[3]。

### 漢方薬

推奨度：C1—C2

漢方薬単独による扁平苔癬の治療についてevidence levelの高い報告はなかった。基本的にはいろいろな治療と補助的に併用して、治療効果を期待することが多いだろうと考えられる。Sunらは口腔扁平苔癬に対する治療の際、漢方薬を併用することによってその治療期間が短縮されたことを報告している[4, 5]。

### メトロニダゾール

推奨度：C1—C2

症例報告だけでなく、open-label pilot studyではあるものの、別々のグループから扁平苔癬の治療として有効であるとする報告がなされている[6, 7]。

### イトラコナゾール

推奨度：C1—C2

症例報告ならびに、2009年にKhandpurらが報告したopen-label pilot studyの結果[8]からは、扁平苔癬の治療法として有効であるとするものもある。

### 抗マラリア剤（クロロキン）

推奨度：C1—C2

いくつかの症例報告以外に、Lichen planopilarisに対するretrospective study[9]と口腔扁平苔癬に対するopen-label pilot study[10]があり、それぞれ治療効果があることが報告されている。

### セファランチン®

推奨度：C1—C2

セファランチン®は、ツヅラフジ科植物であるタマサキツヅラフジより抽出されたビスコクラウリン型ア

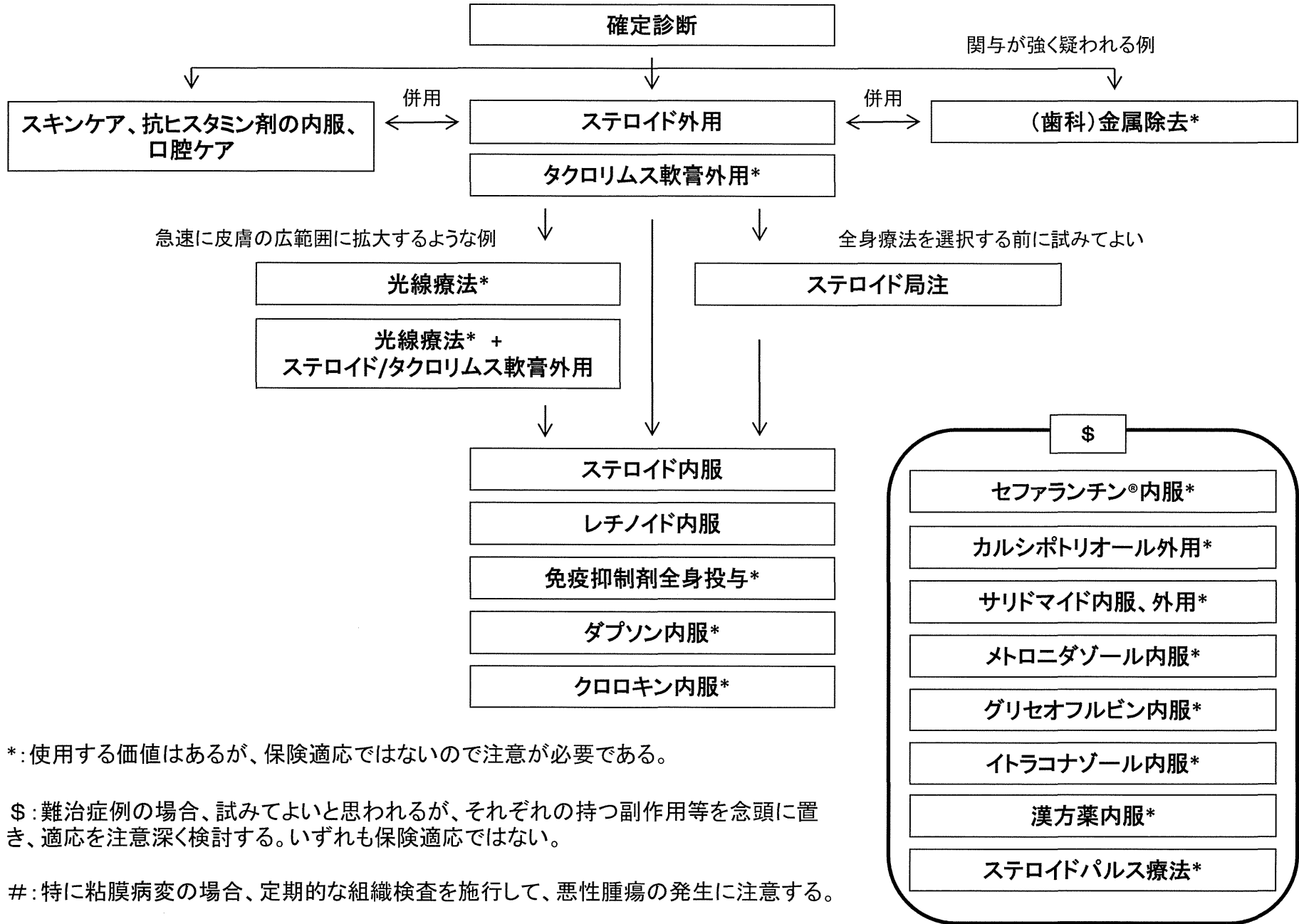
ルカロイドであり、主に本邦で使用されている薬剤である。古くは結核の治療薬として、最近では円形脱毛症や白血球減少症、またマムシ咬傷の治療にも使われている。10例から20例程度の症例集積研究にて難治性の口腔扁平苔癬が、セファランチン内服(30-60mg/日)によって改善したことを報告する例がみられる[11,12]。

## 文献

- 1) Theng CT, Tan SH, Goh CL, Suresh S, Wong HB, Machin D, et al. A randomized controlled trial to compare calcipotriol with betamethasone valerate for the treatment of cutaneous lichen planus. *J Dermatolog Treat.* 2004;15; 141-145. (レベルII)
- 2) Wu Y, Zhou G, Zeng H, Xiong CR, Lin M, Zhou HM. A randomized double-blind, positive-control trial of topical thalidomide in erosive oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110; 188-195. (レベルII)
- 3) Paul J, Foss CE, Hirano SA, Cunningham TD, Pariser DM. An open-label pilot study of apremilast for the treatment of moderate to severe lichen planus: a case series. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68; 255-261. (レベルV)
- 4) Sun A, Chiang CP. Levamisole and/or Chinese medicinal herbs can modulate the serum level of squamous cell carcinoma associated antigen in patients with erosive oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2001;30; 542-548. (レベルV)
- 5) Sun A, Chia JS, Chang YF, Chiang CP. Serum interleukin-6 level is a useful marker in evaluating therapeutic effects of levamisole and Chinese medicinal herbs on patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2002;31; 196-203. (レベルV)
- 6) Büyük AY, Kavala M. Oral metronidazole treatment of lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43; 260-262. (レベルV)
- 7) Rasi A, Behzadi AH, Davoudi S, Rafizadeh P, Honarbakhsh Y, Mehran M, et al. Efficacy of oral metronidazole in treatment of cutaneous and mucosal lichen planus. *J Drugs Dermatol.* 2010;9; 1186-1190. (レベルV)
- 8) Khandpur S, Sugandhan S, Sharma VK. Pulsed itraconazole therapy in eruptive lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23; 98-101. (レベルV)
- 9) Chiang C, Sah D, Cho BK, Ochoa BE, Price VH. Hydroxychloroquine and lichen planopilaris: efficacy and introduction of Lichen Planopilaris Activity Index scoring system. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62; 387-392. (レベルV)
- 10) Eisen D. Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) improves oral lichen planus: An open trial. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28; 609-612. (レベルV)
- 11) 佐藤淳一ら. 口腔扁平苔癬に対するセファランチンの使用経験. 診療と新薬. 1983年. 23巻: 1633-1638. (レベルV)
- 12) 佐木宏吉ら. 口腔粘膜疾患および舌痛症に対するセファランチン®内服療法の臨床的効果の検討. 日本口腔科学会雑誌. 1994年. 43巻: 84-89. (レベルV)

(井川 健)

# 治療アルゴリズム(案)



\*: 使用する価値はあるが、保険適応ではないので注意が必要である。

\$: 難治症例の場合、試みてよいと思われるが、それぞれの持つ副作用等を念頭に置き、適応を注意深く検討する。いずれも保険適応ではない。

#: 特に粘膜病変の場合、定期的な組織検査を施行して、悪性腫瘍の発生に注意する。

厚生労働科学研究費補助金（難治性克服研究事業）  
分担研究報告書

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

研究責任者 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、手背、四肢に好発し、慢性に経過し、組織学的にも特徴のある疾患であり、しばしば口腔内に難治性糜爛を形成することもある。今回、全国の大学病院皮膚科、歯科口腔外科を対象にしたアンケート調査を行った。その結果、扁平苔癬、重症扁平苔癬はそれぞれ外来患者全体の0.18%、0.01%を占めることが判明した。重症扁平苔癬は口腔内病変を伴うものが多く（82%）、およそ70%の症例は再燃を繰り返し治療抵抗性であることが分かった。HCV感染の合併はおよそ20%にみられ、金属パッチテストは3割弱の症例で陽性であった。治療方法としては、ステロイド外用剤が最も普遍的に使用されていることがわかった。

A. 研究目的

扁平苔癬は、手背、四肢に好発し、慢性に経過し、組織学的にも特徴のある疾患であり、しばしば口腔内に難治性糜爛を形成することもあり、その診療には皮膚科医師、歯科医師共に参加する。

したがって、本研究では、皮膚科のみならず歯科をも対象にして、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、現状を把握することを目的とする。

B. 研究方法

全国の国公私立大学病院皮膚科92施設、ならびに歯科口腔外科113施設を対象に別紙に示すようなアンケート調査を施行した。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。

C. 研究結果ならびに D. 考察

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45.3%（93施設/205施設）であった。

① 扁平苔癬、重症扁平苔癬の外来患者に対する比率

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」（1）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、女性の方が多という結果であった。

② 重症扁平苔癬の罹患部位

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。また、脱毛が見られ

る例 (Lichen planopilaris) は少なかった (1.8%)。

### ③ 重症扁平苔癬の合併症

重症扁平苔癬患者の 2 割弱に HCV 感染症が認められた。

### ④ 重症扁平苔癬における金属パッチテスト

重症扁平苔癬患者の 3 割弱で金属パッチテスト陽性という結果が得られた。

### ⑤ 重症扁平苔癬の予後

重症扁平苔癬は治療抵抗性で、再燃を繰り返す例が多いことがわかった (70%程度)。

また、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。

### ⑥ 重症扁平苔癬に対する治療

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が多く用いられていることがわかった。

全体のアンケート回収率は 45%と少なめであったことが一つの問題ではあったが、扁平苔癬の全外来患者に対する比率はこれまでの報告と大きく変わるものではなかった。今回の調査で、扁平苔癬の中におよそ 10%の比率で、難治で日常生活に支障をきたすような重症型扁平苔癬が存在することが判明した。なお、この比率は皮膚科、歯科口腔外科どちらの集計でもほぼ同等であった。また、男女比については、扁平苔癬、重症型扁平苔癬共に女性の方が多いという結果であった。

注目すべき点は、重症型扁平苔癬の 4%の症例において局所の悪性腫瘍発生がみられたことである。

このことは、長期にわたる Follow 期間に、定期的な組織検査を行うことの重要性を示唆するものと思われる。

### E. 結論

扁平苔癬は、皮膚科、歯科口腔外科の全外来患者の中で、0.18%を占めていた。その中のおよそ 10%が重症扁平苔癬と考えられた。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし

### I. 引用文献

1) 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. 日皮会誌 2009 ; 119 (9) : 17

別紙

疫学調査票

-回答は別紙回答用紙にマークシート形式で記入をお願いいたします。

-また、本調査においては、「重症型扁平苔癬」を以下のように定義させていただきます。よろしくお願いいたします。

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。

A 扁平苔癬全体についておききします（数をご記入ください）。

A-1 総外来患者数（3年間） : 人（男性 人、女性 人）

A-2 扁平苔癬の3年間外来患者数 : 人（男性 人、女性 人）

A-3 上記のうちの重症型扁平苔癬患者数 : 人（男性 人、女性 人）

B 重症型扁平苔癬患者の詳細についておききします（全体の割合を%でご記入ください）。

B-1 口腔・外陰部などの粘膜のみに病変を認める症例 : %

B-2 粘膜病変は認めず、皮膚、脱毛、爪等の病変を認める症例 : %

B-3 上記両方共に病変を認める症例 : %

以下、「重症型扁平苔癬」についておききします。

C 部位（複数ある場合は重複でもかまいません）

C-1 口腔内 : %

C-2 外陰部 : %

C-3 爪病変 : %

C-4 脱毛 : %

C-5 体幹四肢 : %

D 合併症

D-1 HCV : %

D-2 重症筋無力症 : %

D-3 胸腺腫 : %

D-4 潰瘍性大腸炎 : %

D-5 その他 : %



E 金属アレルギーの関与（パッチテスト陽性例）

- |        |   |
|--------|---|
| E-1 あり | % |
| E-2 なし | % |

F 治療についてよく使われるもの3つを選んでください

- 1 ステロイド外用
- 2 ステロイド局所注射
- 3 ステロイド全身投与（パルス療法のぞく）
- 4 ステロイドパルス療法
- 5 免疫抑制剤外用
- 6 免疫抑制剤全身投与
- 7 レチノイド内服
- 8 グリセオフルビン内服
- 9 光線療法（PUVA、NBUVB 療法）
- 10 血漿交換
- 11 免疫グロブリン補充療法
- 12 歯科金属の除去
- 13 保湿剤
- 14 その他（具体的に

G 重症型扁平苔癬の経過について

- |                         |   |
|-------------------------|---|
| G-1 治療により改善がみられ、ほぼ再燃もない | % |
| G-2 治療に抵抗し、再燃を繰り返す      | % |

\*\*重症型扁平苔癬のうち局所に悪性腫瘍の発生がみられた例

例

## 扁平苔癬の発症における発汗障害の関与

研究分担者 塩原哲夫 杏林大学医学部皮膚科 教授

研究要旨：扁平苔癬(LP)の病変部に認められるリンパ球の著明な表皮向性浸潤は何によりもたらされるか不明であった。この点に関し、発汗障害が関与するのではないかと考え本研究を行った。一つの汗腺・汗管から排出される発汗量を定量的に測定できる impression mold 法(IM 法)を確立し、それを用いて LP の病変部、辺縁健常部、健常部における発汗反応を検討した。対照としては尋常性乾癬の病変部を用いた。LP の病変部には全く発汗を認めない cold spot を著明に認め、それは辺縁健常部においても認められ、その部の病理組織は汗の漏れに伴うリンパ球浸潤を認めたことから、LP の病変は部分的な発汗障害から発症することが分かった。このような病変はヘパリン類似物質の外用により著明な軽快が得られることが分かった。

### A. 研究目的

扁平苔癬(LP)が発汗障害により生じ、その結果としての病変と発汗障害が、どのような治療により改善するかを明らかにすることを目的とした。まず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 LP 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。

### B. 研究方法

歯科用シリコンを皮膚表面に伸ばし、それが固まる間に足浴（43℃温浴）により発汗を誘導し、シリコンに出来る凹みを発汗滴として測定する IM 法を確立した。この方法を用いて、LP の病変部、辺縁健常部、健常部の3カ所の発汗反応を測定し、

乾癬におけるそれと比較した。

LP の病変部に対してヘパリン類似物質、ステロイド外用薬を1～2週間外用し、その前後での発汗反応を IM 法により測定した。

(倫理面への配慮)

本研究に必要な実験計画は杏林大学医学部倫理委員会の承認済みである。

### C. 研究結果

LP 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。全く発汗滴のない部分（“cold spot”）は病変部で著明にみられたが、少ないながらも辺縁健常部でも認められた。しかし、健常部では認めなかった。辺縁健常部に見られる“cold spot”の組織を良く観察すると、真皮・表皮境界部で汗の漏れがあることが免疫組織化学的に確認された。それに対し、乾癬では病変部では発汗滴は減少しているものの、“cold spot”は病変部でも殆ど見つからず、辺縁健常部においては若干の発汗低下を認めるのみであった。

ステロイド外用薬は発汗滴の量的減少と直径の低下をもたらしたのに対し、ヘパリン類似物質は一週間の外用で発汗滴を著明に増加させ、病変を改善させることが分かった。

#### D. 考察

LP の病変部では著明な発汗障害を認めるが、辺縁の一見健常部においても同様の変化を一部の汗管・汗腺に認めた。同様の変化は乾癬では全く認めなかったことより、このような発汗障害は炎症の結果もたらされた訳ではなく、LP の初期病変の成立に重要な役割を果たしている可能性が推測された。このような局所的な発汗障害により汗が真皮・表皮境界部に漏れることが、LP に特徴的な表皮向性のリンパ球浸潤を起こすきっかけになっている可能性が考えられた。

ヘパリン類似物質の外用は発汗反応を著明に亢進させ、それにより LP 病変部の発汗障害が改善する事で、治癒に向かうことが確認された。それに対して、ステロイドの外用は発汗障害をむしろ助長させ、皮疹を悪化させる可能性がある。

#### E. 結論

LP は局所的な発汗障害の結果として生じ、その結果汗が周囲に漏れることにより、リンパ球の浸潤を誘導し、典型的な病変が形成されると考えられた。それに対する治療としてはステロイドより、むしろヘパリン類似物質が最も有用と考えられた。

#### F. 発表

##### 1. 論文発表

1) Kitagaki H, Hiyama H, Kitazawa T, Shiohara T: Psychological stress with long-standing allergic dermatitis causes psychodermatological conditions in mice. *J Invest Dermatol* 2014 [Epub ahead of

print]

- 2) 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.
- 3) 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.
- 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) Shiohara T, Mizukawa Y: Fixed drug eruption: the dark side of activation of intraepidermal CD8+ T cells uniquely specialized to mediate protective immunity. *Chem Immunol Allergy* 97:106-121, 2012.
- 6) Inaoka M, Kano Y, Horie C, Shiohara T: Cutaneous granulomatous reaction after herpes zoster in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Am J Dermatopathol* 33:872-874, 2011.
- 7) Horie C, Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T: Varicella-zoster virus antigen expression of eccrine gland and duct epithelium in herpes zoster lesions. *Br J Dermatol* 165:802-807, 2011.
- 8) Shiohara T, Sato Y, Takahashi R, Kurata M, Mizukawa Y: Increased susceptibility to cutaneous viral infections in atopic dermatitis: the roles of regulatory T cells and innate defects. *Curr Probl Dermatol* 41:125-135, 2011.
- 9) Shiohara T, Doi, Hayakawa J: Defective sweating

responses in atopic dermatitis. Curr Probl  
Dermatol 41:68-79, 2011.

2. 学会発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし

## 扁平苔癬の発症機序と原因遺伝子の探索

分担研究者 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 教授

研究要旨：口腔扁平苔癬において、近年、扁平苔癬と同様に免疫機構、免疫寛容の破綻による自己免疫疾患と思われる知見により、免疫機構特異的口腔扁平苔癬の存在が報告されたが、依然として、非特異的口腔扁平苔癬も存在し、原因は未だ不明である。扁平苔癬と口腔扁平苔癬はその発症部位や病態、特に癌化の可能性などから疾患として区別しなければならない可能性が高い一方で、発症機序、所見など多くの共通点がみられる。このことは疾患の関連遺伝子、分子標的に共通点があることを示唆している。扁平苔癬、口腔扁平苔癬の疾患特異的な遺伝子発現解析をマイクロアレイ法により検出しようという試みはこれまでも多くなされている。しかし、個別に行われた先行研究において、変動遺伝子の数はそれぞれ 300 近い数となり、原因遺伝子絞り込みが十分になされているとは言い難い。本研究は医科、歯科の連携により疾患、健常組織から採取した組織を用いて扁平苔癬と口腔扁平苔癬に共通する特異発現遺伝子をマイクロアレイ法によって網羅的に検索、発症部位、病態の差に影響を受けない疾患関連遺伝子群を特定し、扁平苔癬の発症機序、疾患維持に関わる原因遺伝子の特定を目的とするものである。現在口腔扁平苔癬患者、扁平苔癬患者より採取した標本と健常者標本とを解析中である。

### A. 研究目的

口腔扁平苔癬は原因不明といわれている。

近年、扁平苔癬と同様に免疫機構、免疫寛容の破綻による自己免疫疾患と思われる知見により、免疫機構特異的口腔扁平苔癬の存在が報告されているが、依然として、非特異的口腔扁平苔癬も存在し、原因解明、疾患機序解明には至っていない。

扁平苔癬、口腔扁平苔癬両疾患は所見や病態で異なる点が多く、特に癌化に関しては、口腔扁平苔癬のみが癌化の可能性を有する。口腔扁平苔癬、扁平苔癬は疾患として区別する必要性が議論される一方で、共通所見も多く、遺伝的変動や標的分子を共有する可能性が示唆される。疾患の分子生物学的理解に、疾患特異的遺伝子発現変動の検索は有効な手段と考えられる。これまでも、医科、歯科それぞれでの網羅的遺伝子発現変動解析は行

われているが、それぞれ 300～100 の変動遺伝子が検出され、その後の解析の煩雑さなどの理由で十分な絞り込みがなされない。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。

### B. 研究方法

新潟大学医歯学総合病院金属アレルギー外来へ通院中の口腔扁平苔癬患者、及び新潟大学医歯学総合病院皮膚科へ通院中の扁平苔癬患者のうち協力の得られた患者から口腔粘膜病変部位（OLP）、または皮膚の病変部位（LP）を採取、対照群として

健常者口腔粘膜 (cOLP)、皮膚標本 (cLP) を採取する。採取組織より RNA を抽出、逆転写酵素反応を用いて c-DNA を合成、GeneChipR HumanGene 2.0 ST Array を用いてマイクロアレイ法による網羅的発現変動遺伝子解析を行う。2 倍以上の上方、下方変動の遺伝子を変動遺伝子群とする。標本間の比較は cOLP と OLP 間の変動遺伝子群と cLP と LP 間の変動遺伝子群を比較、OLP,LP 共通変動遺伝子群を抽出。この共通変動遺伝子群から病態、発症部位に関わらない疾患関連遺伝子群の同定、疾患の標的分子の同定を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医歯学総合病院倫理委員会の承認を受けている。

#### C. 研究結果

現在、各標本の遺伝子発現変動を解析中である。

#### D. 健康危険情報

該当なし

#### E. 発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

該当なし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし

#### G. 引用文献

- 1) Xijing J. Zhou, Philip B. Sugerman Neil W. Savage, Laurence J. Walsh J Gregory J. Seymour Intra-epithelial CD8<sup>+</sup> T cells and

basement membrane disruption in oral lichen planus J Oral Pathol Med. (2001 )May-Aug; 31:23-27

- 2) M. R. Roopashree, Rajesh V Gondhalekar<sup>1</sup>, M. C. Shashikanth, Jiji George, S.H.Thippeswamy, Abhilasha Shukla<sup>1</sup>. Pathogenesis of oral lichen planus – a review: J Oral Pathol Med (2010) 39: 729–734
- 3) Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus: British Journal of Dermatology (2000); 142: 449±456.

加齢に伴う末梢寛容の破綻と扁平苔癬発症機序の研究

分担研究者 小豆澤宏明 大阪大学大学院医学系研究科皮膚学教室 助教

研究要旨 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が、皮膚と粘膜に対する炎症は、皮膚に浸潤する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。動物モデルとして、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、自己免疫の関与が強く示唆される。我々は遺伝子導入による動物モデルをもちいることで、胸腺と扁平苔癬の病態の関連について検討した。生後8ヶ月以降のマウスでは軽度の表皮細胞障害がみられることから、胸腺由来の制御性T細胞による末梢寛容が、緩徐に破綻することで、扁平苔癬でみられるような慢性皮膚炎症が引き起こされることが示唆された。

A. 研究目的

扁平苔癬が胸腺腫の患者にみられるとの報告があり、胸腺と扁平苔癬の病態との関連が示唆される。腫瘍随伴症として、胸腺腫患者にGVHDに酷似した病態がみられ、graft-versus-host-like disease、胸腺腫関連多臓器自己免疫（Thymoma-associated multiorgan autoimmunity）などと呼ばれるが、GVHDと同様にoral erosive lichen planus（OELP）の合併が多い。さらに低 $\gamma$ グロブリン血症、B細胞減少または欠損、CD4/CD8比の異常による免疫不全をともなうGood症候群は、成人発症で、真菌症や日和見感染症を発症することが知られる。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り、扁平苔癬の病態を考える上で興味深い。我々はトランスジェニックマウスで動物モデルをもちいることで、表皮特異的CD8+T細胞による皮膚自己免疫疾患の動物モデルにおいて胸腺と扁平苔癬の病態の関連について検討した。

B. 研究方法

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。

（倫理面への配慮）

本研究に必要な大阪大学内での遺伝子組み換え実験計画、動物実験計画は承認済みである。

C. 研究結果

1. 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。

2. 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。

#### D. 考察

我々はこれまで、表皮傷害性の CD8+T 細胞が皮膚を傷害することで、全層表皮壊死を伴った重症の皮膚障害を誘導でき、表皮障害は CD4+CD25+regulatory T cell が樹状細胞を介してその免疫反応を抑制していることを明らかにしてきたが(Azukizawa H. et al. Eur J Immunol. 2005)、今回の研究では、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を示唆している。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. 結論

胸腺は、表皮細胞などの臓器特異的な自己抗原を発現することで、自己免疫疾患の発症を回避しており、扁平苔癬における CTL の関与の活性化に、胸腺腫が関連するメカニズムについて、動物モデルを通して解明できるのではないかと考えている。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 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
- 3) 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.
- 4) 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.

##### 2. 学会発表

- 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
- 2) Hiroaki Azukizawa, A case of TEN induced by aspirine World SCAR joint meeting Keelung Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan Nov. 15th 2013



- 3) 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. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)  
該当なし

I. 引用文献

- 1) Azukizawa H, Kosaka H, Sano S, Heath WR, Takahashi I, Gao XH, Sumikawa Y, Okabe M, Yoshikawa K, Itami S. Induction of T-cell-mediated skin disease specific for antigen transgenically expressed in keratinocytes. *Eur J Immunol.* 2003 Jul;33(7):1879-88.
- 2) Azukizawa H, Sano S, Kosaka H, Sumikawa Y, Itami S. Prevention of toxic epidermal necrolysis by regulatory T cells. *Eur J Immunol.* 2005 Jun;35(6):1722-30.

厚生労働科学研究費補助金（難治性克服研究事業）  
分担研究報告書

扁平苔癬と金属アレルギーとの関連の検討

研究代表者 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 講師  
研究分担者 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 教授  
研究分担者 佐藤貴浩 防衛医科大学校皮膚科 教授  
研究分担者 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 講師

研究要旨：扁平苔癬の病態形成における金属アレルギーの関与に関しては現在のところ明らかになっていない。今回、扁平苔癬患者において、金属パッチテストの陽性率、皮疹の分布との関連につき、過去 16 年間で東京医科歯科大学皮膚科を受診、加療した患者 115 例について統計的に検討し、特に金属アレルギーの関与に関して明らかにする。

A. 研究目的

扁平苔癬の原因は特定できないものが多いが、一部には C 型肝炎との関連や金属アレルギーの関与などがいわれている。今回われわれは扁平苔癬の臨床症状と金属アレルギーとの関連について検討した。

B. 研究方法

対象:

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 115 例につき検討した。これらの症例のうち薬剤が原因であった症例は除外した。

検討項目としては、病変部位（粘膜、皮膚爪）、金属パッチテスト施行例では陽性の有無を検討する。

患者背景：

年齢：27 歳-83 歳（中央値 67 歳）

性別：男性 43 名，女性 72 名（計 115 名）

病変部位：粘膜 84 例、粘膜以外（四肢など）60 例)

HCV: 陽性 12 例

金属パッチテスト:115 例の患者のうち 79 例で施

行した。

（倫理面への配慮）

生検・金属パッチテストを施行する際は、十分なインフォームドコンセントを行った後書面にて同意書を作成する。

C. 研究結果

爪扁平苔癬と金属との関連性:

115 例の病変部位では、粘膜病変を含む症例は 70%以上みられた。

病変部位の部位別頻度では口腔粘膜が 52%と最も多く、次いで四肢が 21%で、爪は 17%でみられた。金属パッチテストを 79 例で施行した。そのうち 30%の症例はいずれかの金属に陽性を呈した。扁平苔癬の発生部位別に金属パッチテスト陽性率をみたところ、口腔病変がある患者( OLP )の陽性率は 27%であったのに対し、爪に病変のある患者( NLP )での陽性率は 59%であった (59%, vs. 27%, p<0.05)

図 1

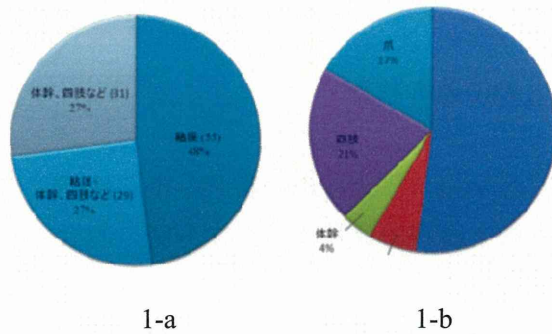


Figure 1. 扁平苔癬患者 115 名の病変部位(a)および病変の頻度(b)

図 2

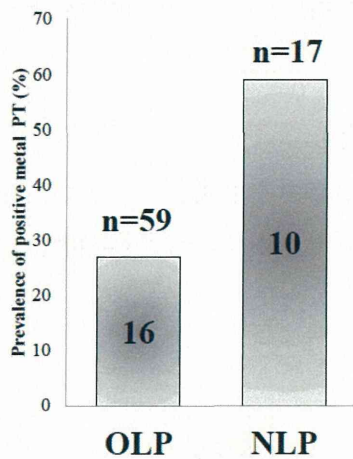


表 1

金属パッチテスト陽性患者				
症例	年齢/性	HCV	病変部位	分類
1	63 / F	negative	頬粘膜	OLP
2	50 / F	negative	頬粘膜	OLP
3	39 / F	negative	頬粘膜	OLP
4	67 / F	negative	頬粘膜、手背	OLP
5	51 / F	negative	頬粘膜	OLP
6	63 / F	negative	頬粘膜	OLP
7	39 / F	negative	頬粘膜、歯肉	OLP
8	56 / F	negative	頬粘膜、歯肉	OLP
9	71 / F	negative	頬粘膜、歯肉	OLP
10	50 / F	negative	頬粘膜、外陰部粘膜	OLP
11	74 / F	negative	頬粘膜、歯肉、体幹	OLP
12	58 / F	negative	口唇粘膜	OLP
13	62 / F	negative	口唇粘膜	OLP
14	66 / F	negative	口唇粘膜、歯肉、外陰部粘膜	OLP
15	66 / F	negative	頬粘膜、外陰部粘膜、爪	OLP / NLP
16	53 / F	positive	頬粘膜、歯肉、手背、手指、爪	OLP / NLP
17	67 / F	negative	爪	NLP
18	51 / M	negative	爪	NLP
19	61 / F	negative	手背、爪	NLP
20	76 / F	negative	爪	NLP
21	71 / F	positive	爪	NLP
22	56 / M	negative	爪	NLP
23	51 / M	negative	爪	NLP
24	52 / F	negative	爪	NLP

D. 考察

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。

E. 結論

これまで扁平苔癬は OLP においては、歯科金属の関与が重要視されてきていたが、今回の検討でむしろ NLP の金属パッチテスト陽性率が高いことが明らかになった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 発表

研究発表 (英文)

- 1) Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H. Acrosyringeal Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis. Acta Derm Venereol. 10;93(1).2013.
- 2) Inoue R, Sohara E, Rai T, Satoh T, Yokozeki H, Sasaki S, Uchida S. Immunolocalization and translocation of aquaporin-5 water channel in sweat glands. J Dermatol. Sci70(1):26-33.2013.
- 3) Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: From questionnaire analysis. J Dermatol. 40(11) 886-890.2013.
- 4) Sakaguchi M, Bitto 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 Dermatoses Showing IgA and IgG Reactivity With Multiple Antigens, Particularly Laminin-332. *JAMA Dermatol*. 2013 Nov 1;149(11):1308-13.
- 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) Higuchi T, Satoh T, Yokozeki H. Using CD40 Ligand Expression to Detect Antigen-specific T Cells in Patients with Drug Eruptions. *Acta Derm Venereol*. 2013 May 27
- 7) 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.
- 8) Kataoka N, Satoh T, Hirai A, Saeki K, Yokozeki H. Indomethacin inhibits eosinophil migration to prostaglandin D<sub>2</sub> : therapeutic potential of CRTH2 desensitization for eosinophilic pustular folliculitis. *Immunology*. 2013 Sep;140(1):78-86.
- 9) Okiyama N, Sugihara T, Oida T, Ohata J, Yokozeki H, Miyasaka N, Kohsaka H. T lymphocytes and muscle condition act like seeds and soil in a murine polymyositis model. *Arthritis Rheum*. 64(11): 3741-9.2012.
- 10) Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H. Anti-pruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. *Exp Dermatol* 21: 201-204.2012.
- 11) Kanai Y, Satoh T, Igawa K, Yokozeki H. Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis. *Acta Derm-Venereol* 92: 367-371.2012.
- 12) Kishi Y, Higuchi T, Phoon S, Sakamaki Y, Kamiya K, Riemekasten G, Akiyoshi K, Weigert MG, Tsubata T. Apoptotic marginal zone deletion of anti-Sm/ribonucleoprotein B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 May 15;109(20):7811-6. doi: 10.1073/pnas.1204509109. Epub 2012 Apr 30.
- 13) Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M, Yokozeki H. Distinct roles of prostaglandin D<sub>2</sub> receptors in chronic skin inflammation. *Mol Immunol*. 2011 304-310.
- 14) Ugajin T, Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozeki H. FcεRI, but not FcγR, signals induce prostaglandin D<sub>2</sub> and E<sub>2</sub> production from basophils. *Am J Pathol*. 2011 179:775-82. 2011.
- 15) Yamamoto Y, Otani S, Hirai H, Nagata K, Aritake K, Urade Y, Narumiya S, Yokozeki H, Nakamura M, Satoh T. Dual functions of prostaglandin D<sub>2</sub> in murine contact hypersensitivity via DP and CRTH2. *Am J Pathol* 179:302-14. 2011
- 研究発表 (邦文)
- 1) 横関 博雄, 藤本 智子、原発性掌蹠多汗症(原発性手掌足底多汗症) : 神経内科 77 巻 2 号 Page133-138、2012.
- 2) 横関 博雄、アクセサリーオーガンとオーラルケアの香粧品学 エチケットのサイエンス 発汗の機序と発汗異常を伴う疾患、日本香粧品学会誌、36 巻 2 号 Page108-113、2012.