

クリニカルクエスチョン (CQ)

CQ1：ステロイド薬の外用、局所注射、全身投与は扁平苔癬に有効か？

推奨度:外用:B-C1, 局所注射:B-C1, 全身投与: B-C1

推奨文:

扁平苔癬のステロイド薬治療は、口腔病変に関しては外用療法、局所注射、全身投与の有効性のエビデンスが明らかとなっている。一方、皮膚や爪などの病変ではその有用性は示されているもののエビデンスは確立されていない。

解説：

扁平苔癬の副腎皮質ステロイド薬による治療の有効性評価は臨床病型(皮膚や爪、口腔粘膜など)や薬剤の投薬方法(外用、局注、筋注・内服などの全身投与)等によって実施されてきた試験や研究のエビデンスレベルに差異がみられる 1)。

ステロイド薬外用の有効性は口腔扁平苔癬では多くのエビデンスが得られている。口腔扁平苔癬の fluocinonide とプラセボとのランダム化比較試験 2)では 3-17 か月の観察期間に 0.025% fluocinonide 治療群では完全寛解が 20%の患者に、良好な治療反応が 60% の患者に得られたのに対して、プラセボ群ではそれぞれ 0 と 30%であったと報告されている。また、triamcinolone acetonide と免疫抑制薬の tacrolimus や pimecrolimus あるいは cyclosporin との外用療法でのランダム化比較試験では、0.1% triamcinolone acetonide の治療効果は 0.1% tacrolimus よりは初期治療反応は劣るものの、1% pimecrolimus とは同等で、cyclosporin には勝ることが示されている 3)。一方で、皮膚や爪の扁平苔癬に対するステロイド外用薬の有用性の報告は主に幾つかの症例報告や症例集積研究に限られている 4)。皮膚の扁平苔癬ではこれまでにプラセボを対照とした比較試験は実施されておらず、ビタミン D3 製剤の 50µg/g calcipotriol と 0.1% betamethasone とのランダム化比較試験 5)では betamethasone の治療効果は calcipotriol と同等以上で、12 週間の治療期間に約 5 割の患者に病変の平坦化がみられたが、病変部全体の改善度は 25%未満であったことが報告されている。

ステロイド薬局注の有効性に関しては、口腔扁平苔癬患者での 1 つのランダム化比較試験 6)で triamcinolone acetonide の病変部局注が同薬の口内洗浄液と同等の治療効果を示すことが確認されている。また、ステロイド局注療法の治療効果は、症例集積研究の成績に基づくものではあるが、爪扁平苔癬においてもその有用性が報告されている 7)。

ステロイド薬全身投与に関しては、口腔扁平苔癬では betamethasone のミニパルス療法(5mg 連続 2 日間内服/1 週間)が 0.1% triamcinolone acetonide 外用療法とのランダム化比較試験 8)でその有効性が確認されている。一方、皮膚の扁平苔癬では hydrocortisone-17-butyrate の外用療法を併用した条件ではあるが、prednisolone (30mg/day) とプラセボとの内服短期(10 日間)療法でのランダム化比較試験 9)で、ステロイド内服療法の有効性が報告されている。ちなみに、症例報告などの記述研究の成績からは prednisolone 15-20mg/day がステロイド内服の最小有効閾値量であることが示唆されている 1,4)。他方、爪扁平苔癬の症例集積研究では triamcinolone acetonide の筋注療法(0.5mg/kg を 1 回/10 日間隔で施行) の有用性も報告されている 7)。

文献

- 1) Shiohara T, Kano Y: Lichen planus and lichenoid dermatoses, in *Dermatology*, 3rd ed., ed by Bologna JL, et al. London, 2012,pp183-202
- 2) Voûte AB, et al: Fluocinonide in an adhesive base for treatment of oral lichen planus. A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 75:181-185, 1993
- 3) Thongprasom K, Dhanuthai K: Steroids in the treatment of lichen planus: a review. *J Oral Scie*, 50:377-385,2008
- 4) Cribier B, et al: Treatment of Lichen planus. *Arch Dermatol*, 134:1521-1530, 1998
- 5) Theng CT, et al: A randomized controlled trial to compare calcipotriol with betamethasone valerate for the treatment cutaneous lichen planus. *J Dermatolog Treat*, 15:141-145, 2004
- 6) Lee YC, et al: Intralesional injection versus mouth rinse of triamcinolone acetonide in oral lichen planus: a randomized controlled study. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 148:443-449, 2013
- 7) Piraccini BM, et al: Nail lichen planus: response to treatment and long term follow-up. *Eur J Dermatol*, 20:489-496, 2010
- 8) Malhotra AK, et al: Betamethasone oral mini-pulse therapy compared with topical triamcinolone acetonide (0.1%) paste in oral lichen planus: A randomized comparative study. *J Am Acad Dermatol*, 58:596-602, 2008
- 9) Kellett JK, Ead RD: Treatment of lichen planus with a short course of oral prednisolone. *Br J Dermatol*, 123:550-551, 1990

(種井良二)

CQ2：扁平苔癬診療ガイドライン

-治療法の EBM に基づいた検討

免疫抑制剤（外用、全身投与）の有効性

推奨度:タクロリムス軟膏外用:C1,口腔扁平苔癬に対するシクロスポリン外用:C1,シクロスポリン全身投与:C1,メトトレキサート(MTX)経口投与:C1,アザチオプリン経口投与:C2,ミコフェノレート モフェティル経口投与:C2

推奨文:

- ▶タクロリムス軟膏外用は、粘膜部扁平苔癬に有用である。
- ▶シクロスポリン外用は、粘膜部扁平苔癬にステロイド軟膏外用と同等の効果がある。
- ▶シクロスポリン全身投与、メトトレキサート全身投与は、皮疹の広範囲な扁平苔癬や、難治性の粘膜部扁平苔癬に対して有用な場合があり、考慮してもよい。
- ▶アザチオプリン、ミコフェノレート モフェティル経口投与の有用性は確立していない。

解説：

▶タクロリムス軟膏外用

扁平苔癬に対するタクロリムス軟膏外用治療は多数の症例報告があり、その有効性は一般に認識されている¹⁾。特に、粘膜病変での有効性については複数のランダム化比較試験を含む報告がある。Kaliakatsouらは、潰瘍形成をともなう口腔扁平苔癬 17 例に、タクロリムス 0.1%軟膏の 1 日 2 回塗布により 8 週間後、潰瘍の 73.3%減少を示した²⁾。副作用として 6 例(35%)に局所の刺激感を認めている。Rozyckiらは、口唇、口腔粘膜の扁平苔癬 13 例を、0.03%、0.1%、0.3%のタクロリムス軟膏で治療し、11 例に症状改善を示し、自覚症状が改善する時期は、0.03%と 0.1%のタクロリムス軟膏の間に差がないことを述べている³⁾。Radferらは、口腔扁平苔癬 30 例に、タクロリムス 0.1%軟膏とクロベタゾール 0.05%軟膏、6 週間外用によるランダム化二重盲検比較試験を行った。病変の大きさの平均値、疼痛の VAS 値の改善率は、タクロリムス軟膏とクロベタゾール 0.05%軟膏の間に違いがなかったことを報告している⁴⁾。文献的検討より粘膜扁平苔癬のタクロリムス軟膏外用は、副腎皮質ステロイド外用療法と同等の有効性を示すことが示唆される。口腔粘膜扁平苔癬に対するタクロリムス長期外用により塗布部位に扁平上皮癌を生じた症例報告がある⁵⁾ため、タクロリムス軟膏の長期使用による発癌の危険性については、今後十分な検討が必要である。扁平苔癬の爪病変に対するタクロリムス軟膏塗布の有効性も報告がある。Ujiieらは、5 症例の爪病変に 0.1%タクロリムス軟膏と副腎皮質ステロイド軟膏(very strong クラス、または strongest クラス)外用を 1 日 2 回塗布により比較し、0.1%タクロリムス軟膏塗布は少なくとも 6 ヶ月以内に症状の改善を認め、副腎皮質ステロイド外用より有効であることを述べている⁶⁾。

▶口腔扁平苔癬に対するシクロスポリン外用

口腔粘膜扁平苔癬に対するシクロスポリン外用については、複数のランダム化比較試験を含む報告がある。Eisenらは口腔扁平苔癬 16 例にシクロスポリン 500mg の 1 日 3 回、5 分間含嗽を 8 週間行う二重盲検試験により、8 例にほぼ完全寛解、6 例に著しい改善、2 例に中等度の改善を認めた⁷⁾。Siegらは慢性口腔扁平苔癬 13 例について、シクロスポリン 500mg の 1 日 3 回、5 分間含嗽と副腎皮質ステロイド口腔内軟膏(triamcinolone acetonid)による、6 週間のランダム化、前向き比較試験を行い、両者の間に優位

な効果の差がないことを示した。治療後1年間の経過観察期間も再発を示さなかった⁸⁾。Connrottoらは、びらんをともなう口腔扁平苔癬39例に対して、シクロスポリンとクロベタゾールの4%hidoroxyethyl celluloseゲルによる外用での、ランダム化比較二重盲検試験を行った。治療2ヶ月後の評価で、クロベタゾールは19例中18例(95%)、シクロスポリンは20例中13例(65%)に臨床的改善を示した。しかし、治療終了2ヶ月後では、クロベタゾール18例中6例(33%)、シクロスポリン13例中10例(77%)が臨床症状の安定した状態であったことを報告している⁹⁾。Yokeらも、139例の口腔扁平苔癬に対するシクロスポリン液とステロイド軟膏1日3回外用の多施設ランダム化比較試験の結果を報告している。治療4週間後の評価で疼痛、灼熱感、紅斑、潰瘍などの所見は、シクロスポリン群がステロイド群より劣る結果を示したが、統計学的に有意差はなかった¹⁰⁾。

▶シクロスポリン全身投与

扁平苔癬のシクロスポリン内服治療に関する、大規模な疫学的研究やランダム化試験はなされていない。しかし、重症扁平苔癬や紅皮症型扁平苔癬にシクロスポリン3~5mg/kg内服が有効であったとする症例報告は散見される。Higginsらは広範囲な扁平苔癬6例にシクロスポリン5mg/kg内服により、掻痒は平均7.5日、皮疹は平均6週間で消失し、内服中止後3例に再発をみたが、2例は3ヶ月の寛解が得られたことを報告している¹¹⁾。Pigattoらは、広範囲に皮疹を生じた8例の重症扁平苔癬にシクロスポリン3mg/kg内服を行い、皮疹改善は1~2週間後にみられ、6ヶ月間の追跡期間にステロイド剤外用の併用で寛解を認めたと報告している¹²⁾。Levellらは、副腎皮質ステロイド外用薬で改善のない、広範囲に皮疹を生じた扁平苔癬4例に、1mg/kg/dayの低容量からシクロスポリン内服開始し、無効の場合は50mg毎増量するという治療を行い、その有効性を報告している。最終的投与量は1-2.5mg/kg/dayであり、血中トラフレベルは、100ng/ml以下で、副作用のないことを述べている¹³⁾。また、この4例のなかの2例は、口腔粘膜病変も改善を認めた。また、シクロスポリン内服は、食道病変や眼の瘢痕性粘膜扁平苔癬に対しても有効性が報告されている^{14),15)}。Mirmiraniらは、毛孔性扁平苔癬の3例にシクロスポリン300mg/day、3ヶ月から5ヶ月の内服により毛包周囲の紅斑など臨床所見の改善、脱毛の進行の停止など活動性の減少を示し、その効果はシクロスポリン投与後12ヶ月間維持されたことを報告している¹⁶⁾。シクロスポリン内服は光線療法との併用はできないが、皮疹が広範囲な扁平苔癬、重症の扁平苔癬に対して有効な治療と考える。

▶メトトレキサート(MTX)内服

大規模な二重盲検試験はないが、皮疹が広範囲な扁平苔癬症例に対する低容量メトトレキサートの有効性が報告されている。Kanwarは、全身性扁平苔癬の24人の患者に低容量メトトレキサート(成人は15mg/週、小児は0.25mg/kg/週)を経口投与した前向き検討を行った。14週間後の平均改善度は79%であり、治療終了時の24週間後には24人中14人(58%)が完全寛解を示した。1例は、肝機能障害のため治療を中止している¹⁷⁾。Turanらも全身性の扁平苔癬11例のうち4例に15mg/週、7例に20mg/週のメトトレキサート経口投与を行い、全身倦怠感と嘔気のため治療継続できなかった1例を除く10例で、投与後1ヶ月以内に完全寛解したことを報告している。治療中止6ヶ月後の経過観察期間に、1例は皮疹の再発を認めている。また、びらんを伴う口腔や外陰部の難治性扁平苔癬病変に対して有効であるとする症例報告が散見される^{18),19)}。Hazraらは、44人の扁平苔癬患者に対してメトトレキサートとベタメタゾンミニパルスの副作用についての前向き比較臨床検討を行った。扁平苔癬23人にメトトレキサート10mg/週、21人にベタメタゾン5mg、週2日間連続、12週間経口投与による比較では、メトトレキサート治療群で

消化不良，嘔気，頭痛，倦怠感などを認めたがベタメタゾン投与群と差がなく，その有用性を指摘している²⁰⁾。

▶アザチオプリン経口投与

扁平苔癬のアザチオプリン内服治療に関する，分析疫学的研究やランダム化試験はなされていない．しかし，粘膜病変を伴う，または広範囲に皮疹を認める扁平苔癬に使用され，その有効性が報告されている．Learらは，口腔粘膜びらんを伴う全身性扁平苔癬2例に対して，アザチオプリン100mg/day経口投与により，1ヶ月以内に皮疹の改善，2ヶ月後に口腔内びらんの治癒を認め，内服終了後6ヶ月の経過観察期間に再発がなかったことを報告している²¹⁾．Vermaらは，びらんを伴う口腔扁平苔癬，あるいは全身性扁平苔癬9例にアザチオプリン100mg/day，3~7ヶ月投与した．7症例で病変は寛解し，6~9ヶ月の経過観察期間に再発をみなかった．副作用として1例で歯肉炎による歯肉出血を生じた²²⁾．アザチオプリン経口投与は，広範囲な皮疹または重症粘膜病変があり，他の治療の適応が困難な症例に対して，今後さらに検討が必要である．

▶ミコフェノレート モフェティル経口投与

扁平苔癬のミコフェノレート モフェティル内服治療に関する，大規模な分析疫学的研究やランダム化試験の報告はない．しかし，粘膜病変をともなう重症扁平苔癬，毛孔性扁平苔癬で，外用薬や他の全身療法に抵抗性の症例，もしくは副腎皮質ステロイド薬の減量時の補助療法として，その有効性が報告されている．Weeらは，副腎皮質ステロイド剤内服や他の免疫抑制剤などの治療で十分な効果が得られなかった，口腔，外陰部粘膜や食道病変を伴い，広範囲に皮疹を生じた重症扁平苔癬10例に対して，ミコフェノレート モフェティルを500mg/dayより投与し，病変の活動性などを考慮して1.5g~2g/dayまでの増量投与を行い検討した．治療開始時に3例は低容量プレドニゾロン(5~10mg/day)，1例はアザチオプリン75mg/dayを併用していたが，ミコフェノレート モフェティル投与後の経過中に中止されている．6症例は寛解し，その他の症例にも有効性が確認された，副作用として2例に頭痛と倦怠感が生じたことを報告している²³⁾．Choらは，外用剤，ハイドロキシクロロキンやシクロスポリン内服などの治療に抵抗性の毛孔性扁平苔癬16例に対してミコフェノレート モフェティルを1g/day，4週間経口投与後，2g/dayに増量し，少なくとも6ヶ月投与した後ろ向き試験で検討した．試験を終了した12例中10例(83%)に有効性を認めたことを報告している²⁴⁾．現在のところ比較研究の報告はなく，ミコフェノレート モフェティルの経口投与は，今後その有用性を検討すべきである．

文献

- 1) 飯島茂子，永江美香子，並川健二郎，津田毅彦，番場和夫：扁平苔癬に対するタクロリムス軟膏の有効性，皮膚病診療，2003；25：1342-1350(レベル b)
- 2) Kaliakatsou F, Hodgson TA, Lewsey JD, et al: Management of recalcitrant oral lichen planus with topical tacrolimus, J Am Acad Dermatol, 2002; 46: 35-41(レベル b)
- 3) Rozycki TW, Rogers RS, Pittelkow MR, et al: Topical tacrolimus in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a series of 13 patients, J Am Acad Dermatol, 2002; 46: 27-34(レベル b)
- 4) Radfar L, Wild RC, Suresh L: A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008; 105: 187-193(レベル)
- 5) Mattsson U, Magnusson B, Jontell M: Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated

with topical application of tacrolimus, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2010; 110: e19-e25 (レベル)

- 6) Ujiie H, Shibaki A, Akiyama M, Shimizu H: Successful treatment of nail lichen planus with topical tacrolimus, *Acta Derm Venereol*, 2010; 90: 218-219 (レベル)
- 7) Eisen D, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CE, Voorhees JJ: Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus, a double-blind analysis, *N Eng J Med*, 1990; 323: 290-294 (レベル)
- 8) Sieg P, Von Domarus H, Von Zitzewitz V, Iven H, Färber L: Topical cyclosporine in oral lichen planus: a controlled, randomized, prospective trial, *Br J Dermatol*, 1995; 132: 790-794 (レベル)
- 9) Conrotto D, Carbone M, Carrozzo M, et al: Cyclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial, *Br J Dermatol*, 2006; 154: 139-145 (レベル)
- 10) Yoke PC, Tin GB, Kim MJ, et al: A randomized controlled trial to compare steroid with cyclosporine for the topical treatment of oral lichen planus, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006; 102: 47-55 (レベル)
- 11) Higgins EM, Munro CS, Friedmann PS, Marks JM: Cyclosporin A in the treatment of lichen planus, *Arch Dermatol*, 1989; 125: 1436 (レベル)
- 12) Pigatto PD, Chiappino G, Bigardi A, Mozzanica N, Finzi AF: Cyclosporin A for treatment of severe lichen planus, *Br J Dermatol*, 1990; 122: 121-123 (レベル)
- 13) Levell NJ, Munro CS, Marks JM: Severe lichen planus clears with very low-dose cyclosporin, *Br J Dermatol*, 1992; 127: 66-67 (レベル)
- 14) Chaklader M, Morris-Larkin C, Gulliver W, McGrath J: Cyclosporine in the management of esophageal lichen planus. *Can J Gastroenterol*, 2009; 23: 686-688. (レベル)
- 15) Boyce AE, Marshman G, Mills RA: Erosive mucosal lichen planus and secondary epiphora responding to systemic cyclosporin A treatment. *Australas J Dermatol*, 2009; 50: 190-193 (レベル)
- 16) Mirmirani P, Willey A, Price VH: Short course of oral cyclosporine in lichen planopilaris, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: 667-71 (レベル)
- 17) Kanwar AJ: Methotrexate for treatment of lichen planus: old drug, new indication, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 27: e410-e413 (レベル b)
- 18) Jang N, Fisher G: Treatment of erosive vulvovaginal lichen planus with methotrexate, *Australas J Dermatol*, 2008; 49: 216-219 (レベル)
- 19) Nylander Lundqvist E, Wahlin YB, Hofer PA: Methotrexate supplemented with steroid ointments for the treatment of severe erosive lichen ruber, *Acta Derm Venereol*, 2002; 82: 63-64 (レベル)
- 20) Hazra SC, Choudhury AM, Asaduzzaman AT, Paul HK: Adverse outcome of methotrexate and mini pulse betamethasone in the treatment of lichen planus, *Bangladesh Med Res Counc Bull*, 2013; 39: 22-27(レベル)
- 21) Lear JT, English JS: Erosive and generalized lichen planus responsive to azathioprine, *Clin Exp Dermatol*, 1996; 21: 56-57 (レベル)
- 22) Verma KK, Mittal R, Manchanda Y: Azathioprine for the treatment of severe erosive oral and generalized lichen planus, *Acta Derm Venereol*, 2001; 81: 378-379 (レベル b)

- 23) Wee JS, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Setterfield JF: Efficacy of mycophenolate mofetil in severe mucocutaneous lichen planus, Br J Dermatol, 2012; 167: 36-43 (レベル b)
- 24) Cho BK, Sah D, Chwalek J, et al: Efficacy and safety mycophenolate mofetil for lichen planopilaris, J Am Acad Dermatol, 2010; 62: 393-397. (レベル b)
- 25) Manousaridis I, Manousaridis K, Peitsch WK, Schneider SW: Individualizing treatment and choice of medication in lichen planus: a step by step approach, J Dtsch Dermatol Ges, 2013; 981-991,
(濱崎洋一郎)

CQ3：抗ヒスタミン薬は扁平苔癬の治療に効果があるか？

推奨レベル：C1

推奨文：

扁平苔癬に対して抗ヒスタミン薬の投与は広く行われている治療法である。アフリカの小児扁平苔癬13例に投与したとの報告（1）や、掌蹠の扁平苔癬36例に投与したとの報告（2）がある。しかし、これらの報告は、経口または外用ステロイドとの併用で抗ヒスタミン薬を投与しており、系統的な効果判定は行われていない。抗ヒスタミン薬内服の有効性を高いレベルで解析した研究はない。Open-label clinical trialでは、毛孔扁平苔癬21例に対して、ステロイド薬の外用や内服との併用でcetirizine (CTZ)30mg/日を投与したところ有効であったとの報告がある（3）。扁平苔癬の発症に肥満細胞が関与しているとの考えに基づく臨床研究である。2年間の観察で18例が改善を示し、副作用は倦怠感、眠気、口渇など軽度のもののみであった。

解説：

扁平苔癬に対する治療として、抗ヒスタミン薬内服療法についてランダム化比較試験によって検討された報告はない。D'Ovidioら（3）による毛孔扁平苔癬21例に対するopen-label clinical trialにより検討した結果がある。2年間の治療期間で、cetirizine (CTZ)30mg/日は有効が評価可能20例中17例（85%）であった。3例で再発がみられた。副作用は倦怠感、眠気、口渇などであった。しかし、この臨床研究では対照群が置かれていない。

文献

- 1) Nnoruka EN: Lichen planus in african children: A study of 13 patients: Ped Dermatol 24:495-498, 2007.(レベルV)
- 2) Nchez-Pea RJS, Bucheta LR, Fraga J, Garciaa-Diez A: Lichen planus with lesions on the palms and/or soles:prevalence and clinicopathological study of 36 patients. Br J Dermatol **142**:310-314, 2000. (レベルV)
- 3) D'Ovidio R, Rossi A, Maria TDP: Effectiveness of the association of cetirizine and topical steroids in lichen planus pilaris. an open-label clinical trial. Dermatol Thera **23**:5547-552, 2010. (レベルV)

(三橋善比古)

CQ4：扁平苔癬に光線療法は有効か？

推奨度: C1

推奨文:

皮膚の扁平苔癬については、本症がきわめて難治であることを考えれば施行してもよいと思われる。膚ではナローバンドUVB療法が勧められるが、ブロードバンドUVB療法やPUVA療法も有効性が期待できる。粘膜の扁平苔癬においては、ナローバンドUVB療法、PUVA療法ともに有効性が期待できる。

解説：

皮膚の扁平苔癬では、ナローバンドUVB療法と内服ステロイドを比較した46例のランダム化比較試験り、ナローバンドUVB療法が有効であったとの報告がある1)。(エビデンスレベル)。その他、ブロードバンドUVB療法、内服PUVA療法、外用PUVA療法およびPUVAバス(bath-PUVA)療法についてはそれぞれ有効であったとの報告が多数みられる2-6)。(エビデンスレベル)。粘膜の扁平苔癬においては、ナローバンドUVB療法、内服PUVA療法、外用PUVA療法でそれぞれ有効であったとの症例報告がある7-10)。(エビデンスレベル)。また、エキシマライト療法を試みて、8例中1例は完全に軽快、1例は部分的に改善をしたとの報告があった11)。(エビデンスレベル)。ただし、このような紫外線治療では、将来的には発癌の危険性もあり、そのリスクに留意する必要がある。

文献

- 1) Iraj F, Faghihi G, Asilian A, Siadat AH, Larijani FT, Akbari M. : Comparison of the narrow band UVB versus systemic corticosteroids in the treatment of lichen planus: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci* , 16 : 1578-82 , 2011
- 2) Pavlotsky F, Nathansohn N, Kriger G, Shpiro D, Trau H. : Ultraviolet-B treatment for cutaneous lichen planus: our experience with 50 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* , 24 : 83-6 , 2008
- 3) Wackernagel A, Legat FJ, Hofer A, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. : Psoralen plus UVA vs. UVB-311 nm for the treatment of lichen planus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* , 23 : 15-9 , 2007
- 4) Ortonne JP, Thivolet J, Sannwald C. : Oral photochemotherapy in the treatment of lichen planus (LP). Clinical results, histological and ultrastructural observations. *Br J Dermatol* , 99 : 77-88 , 1978
- 5) Helander I, Jansén CT, Meurman L. : Long-term efficacy of PUVA treatment in lichen planus: comparison of oral and external methoxsalen regimens. *Photodermatol* , 4 : 265-8 , 1987
- 6) Karvonen J, Hannuksela M. : Long term results of topical trioxsalen PUVA in lichen planus and nodular prurigo. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* , 120 : 53-5 , 1985
- 7) Kassem R, Yarom N, Scope A, Babaev M, Trau H, Pavlotzky F. : Treatment of erosive oral lichen planus with local ultraviolet B phototherapy. *J Am Acad Dermatol* , 66 : 761-6 , 2012
- 8) Lehtinen R, Happonen RP, Kuusilehto A, Jansén C. : A clinical trial of PUVA treatment in oral lichen planus. *Proc Finn Dent Soc* , 85 : 29-33 , 1989
- 9) Lundquist G, Forsgren H, Gajecki M, Emtestam L. : Photochemotherapy of oral lichen planus. A controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* , 79 : 554-8 , 1995
- 10) Kuusilehto A, Lehtinen R, Happonen RP, Heikinheimo K, Lehtimäki K, Jansén CT. : An open clinical trial of a

new mouth-PUVA variant in the treatment of oral lichenoid lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod , 84 : 502-5 , 1997

11) Köllner K, Wimmershoff M, Landthaler M, Hohenleutner U. : Treatment of oral lichen planus with the 308-nm UVB excimer laser--early preliminary results in eight patients. Lasers Surg Med , 33 : 158-60 , 2003

(佐藤貴浩・古屋亜衣子)

CQ5：レチノイドの有効性

推奨度：エトレチナート（皮膚病変）：C1，エトレチナート（口腔病変）：A

推奨文：

レチノイドは皮膚、粘膜の難治性扁平苔癬に有効である。

解説：

・皮膚の難治性病変

海外では、レチノイドは皮膚の難治性病変に対する第2選択とされ、アシトレチンが、プラセボを含むダブルブラインド研究で、皮膚の難治性病変の扁平苔癬に対して高い効果が得られたことから、エビデンスレベルAとされ、イソトレチノインについても効果が期待できる。本邦で用いられるエトレチナートについては、コントロールスタディーがないため、有効性のエビデンスが乏しいが、有効例の報告がある。とくに難治性な症例においては、PUVAとレチノイドの併用（re-PUVA）の効果が期待できる。近年ではPUVA療法よりも、narrow-band UVBとくにターゲット型照射が可能なエキシマライト、エキシマレーザーによる照射とレチノイドを組み合わせることも考慮する。

・口腔病変

海外では、レチノイドは粘膜病変に対する第3選択とされるが、エトレチナートについては、粘膜の治療としては唯一エビデンスレベルAであり、75mg/日という高用量で、プラセボをコントロールとしてダブルブラインド研究で2ヶ月間の投与を行った報告がある。2ヶ月間投与を完了できた患者では、エトレチナート92%の病変に改善がみられ、プラセボでは5%の改善であったことから、有効性は明らかではあるものの、エトレチナートを投与した患者の23人中6人が結膜炎や皮膚、口腔の乾燥症状のため試験から脱落している。エトレチナートにかぎらずレチノイドは高用量で、口唇炎、口内乾燥が高頻度でみられることから、患者にとって忍容可能な用量で、十分な治療効果が得られるとは限らない。

文献

- 1) Mahrle G, Meyer-Hamme S, Ippen H. Oral treatment of keratinizing disorders of skin and mucous membranes with etretinate. Comparative study of 113 patients. Arch Dermatol. 1982 Feb;118(2):97-100.
- 2) Hersle K, Mobacken H, Sloberg K, Thilander H. Severe oral lichen planus: treatment with an aromatic retinoid (etretinate). Br J Dermatol. 1982 Jan;106(1):77-80.

（小豆澤宏明）

CQ6：歯科金属除去は口腔扁平苔癬の治療に効果があるか？

推奨レベル：C1-C2（歯科用アマルガムについてはC1）

推奨文：

口腔扁平苔癬に対する治療として歯科金属除去を行うことについては、その有効性や作用機序について高いレベルで解析した研究はない。しかし、アマルガムについては、病変に近接するアマルガム除去後に85%の患者において口腔扁平苔癬の治癒または症状の軽快を見たとする1158症例、19論文を対象としたシステマティックレビュー（1）、さらには病変に近接するアマルガム除去により88%の患者に治癒または症状の改善が見られたとする81症例を対象としたコホート研究（2）が報告されている。アマルガム除去と代替材料による再治療は、技術的には困難ではないためパッチテストでアマルガム含有金属に陽性を示しかつアマルガム修復周辺軟組織に病変が存在する場合には試みてよい治療法といえる。他の歯科金属については、金属除去による治療の効果を多数の症例を対象に分析した報告は無く、除去には慎重にならざるを得ない。現在主に使用されている歯科用アマルガムは正確には銀スズアマルガムで、その組成は主に銀、スズ、銅、亜鉛、水銀などである。本邦においては除去時の廃液による環境汚染への懸念から、1980年代以降、徐々にその使用頻度は低下しているが、充填用の歯科材料としては優れた特性を持ち、それ以前にはかなり頻繁に使用されていたことから、未だ患者の口腔内には残存していることも多く、これが口腔扁平苔癬の発症に関係している可能性が疑われる症例も散見される。

解説：

口腔扁平苔癬に対する歯科金属除去の効果に関する報告には、病変に近接するアマルガム除去後に口腔扁平苔癬の治癒または症状の軽快を見たとするシステマティックレビュー（1）が存在する。1158症例、19論文を対象とし、うち14論文がコホート研究、5論文が症例対照研究である。1158人の患者のうち、636人がアマルガム修復を他の代替材料に置き換えられ、そのうち85%が治癒または症状の改善がみられた。アマルガム修復周辺に病変が見られた症例については88%について治癒または改善したと報告されている。一方、アマルガム修復から離れた軟組織に病変が存在した場合には除去により症状の改善が認められた症例は46%であった。

他にアマルガム修復に関する報告には、病変に近接するアマルガム除去により93%の患者に症状の改善が見られたとする81症例を対象としたコホート研究（2）やアマルガムに近接する口腔扁平苔癬に対しアマルガム除去後の経過を追ったコホート研究（3）が存在する。アマルガム以外の歯科金属除去の効果に関する報告は非常に少なく、多くは症例対照研究または症例報告（4,5）のみである。

文献

- 1) Y. Issa, P. A. Brunton, A. M. Glenny. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98:553-65
- 2) Martin H. Thornhill, Michael N. Pemberton, Raymond K. Simmons. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95:291-9
- 3) Par-Olov Ostman, Goran Anneroth, Annika Skoglund. Amalgam-associated oral lichenoid reactions. Clinical and histologic changes after removal of amalgam fillings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:459-65

- 4) Patrick Koch, Friedrich A. Bahmer. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: A clinical,allergological, and histologic study. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:422-30
- 5) Laine J, Happonen RP, Vainio O, Kalimo K. In vitro lymphocyte proliferation test in the diagnosis of oral mucosal hypersensitivity reactions to dental amalgam. *J Oral Pathol Med* 1997;26:362-6.

(魚島勝美)

CQ7：ジアフェニルスルホ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、ジアフェニルスルホン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。しかしながら、ステロイド外用剤に比してより有効である、とする 75 症例を対象とした prospective clinical trial の結果が報告されている (1)。副作用の問題を念頭に置く必要があるが、難治例に対しては試みてよい治療法といえる。

解説：

扁平苔癬に対する治療として、ジアフェニルスルホン内服療法について、ランダム化比較試験によって検討された報告はない。Chopra らによる、ステロイド外用剤との有効性の比較を非ランダム化比較試験により検討した結果がある (1)。3 カ月の治療期間で、50mg/日のジアフェニルスルホン内服治療とストロングクラスのステロイド外用剤による治療の結果をみており、good response 以上の改善が、前者で 58%、後者で 40%みられ、ジアフェニルスルホン内服治療の優勢を報告している。その他、有効性を示唆する症例報告は、比較的多数例 (92 症例) で前向きな検討をされているものも含んで存在するが、多くは後ろ向きの症例集積研究あるいは症例報告であり、また、これらにはコントロールがない (2, 3)。

文献

- 1) Chopra A, Mittal R R, Kaur B. Dapsone versus corticosteroids in lichen planus. Indian J Dermatol Venereol Leprol 1999; **65**: 66-8. (レベル III)
- 2) Kumar B, Kaur I, Bhattacharya M. Dapsone in lichen planus. Acta Derm Venereol 1994; **74**: 334. (レベル V)
- 3) Pandhi D, Singal A, Bhattacharya S N. Lichen Planus in Childhood: A Series of 316 Patients. Pediatr Dermatol 2013. (レベル V)

(井川健)

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 Sehgal 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 3rd. 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、ツツラフジ科植物であるタマサキツツ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)