

硬化性萎縮性苔癬 診断基準・重症度分類

研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	茂木精一郎	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 講師
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

研究要旨

硬化性萎縮性苔癬(Lichen sclerosus et atrophicus: LSA)は、女性の外陰部に好発する硬化局面を呈する疾患である。病変による難治性の掻痒や疼痛、排尿障害、性交痛、排便痛、陰唇の癒着や膣口狭窄によって患者のQOLは著しく低下する。また、本症を母地として有棘細胞癌を発症することもある。特徴的な臨床所見や病理所見より本疾患が診断されてきたが、確立された診断基準や重症度分類は存在していない。そこで、今回、我々は、診断基準と重症度分類の作成を試みた。診断基準としては、臨床所見として、境界明瞭な萎縮を伴う白色硬化性局面があること、病理組織学的に、過角化、表皮の萎縮、液状変性、真皮内の浮腫、リンパ球浸潤、膠原線維の硝子様均質化(透明帯)などの所見がみられることの2点より診断し、限局性強皮症、慢性湿疹、尋常性白斑、扁平苔癬を除外できることとした。重症度分類については、軽症：病変による日常生活の支障なし、重症：病変による日常生活の支障あり、の2つに分類した。

A. 研究目的

硬化性萎縮性苔癬(Lichen sclerosus et atrophicus: LSA)は、1887年にHallopeauによって初めて報告された疾患である[1]。その後は限局性強皮症との異同が論じられてきたが、現在では独立した疾患と考えられている。最近では、英文文献においては硬化性苔癬(lichen sclerosus)という病名が用いられて

いる。閉経後の女性の外陰部に好発することが知られているが全身のいずれの部位にも発症しうる。これまでは、特徴的な臨床所見や病理所見より本疾患が診断されてきたが、確立された診断基準や重症度分類は存在していない。そこで、今回、我々は、硬化性萎縮性苔癬の診断基準と重症度分類の作成を試みた。

B. 研究方法

これまでに、本邦や海外における本疾患に関する論文、文献（review や症例報告）を検索し、本疾患の疫学、臨床症状、組織所見などを参考にして本邦における硬化性萎縮性苔癬の診断基準と重症度分類を作成した。本研究は過去の報告、文献を参考にして行ったため、患者情報は匿名化されており。倫理上の問題は生じない。

C. 研究結果

事前に作成した診断基準と重症度分類の案を元に意見交換を行った。臨床症状と病理組織所見を詳しく記載したほうが好ましいとの意見があり、これらの意見を元に下記の診断基準に訂正した。

「診断基準」

1. 境界明瞭な萎縮を伴う白色硬化性局面がある。
2. 病理組織学的に、過角化、表皮の萎縮、液状変性、真皮内の浮腫、リンパ球浸潤、膠原線維の硝子様均質化（透明帯）などの所見がみられる。

上記の1と2を満たせば硬化性萎縮性苔癬と診断。

（以下の疾患を除外する：限局性強皮症、慢性湿疹、尋常性白斑、扁平苔癬）

「重症度分類」

軽症と重症の2群に分類すべき。悪性腫瘍の記述は適さない。などの意見を元に下記の重症度分類に変更した。

軽症：病変による日常生活の支障なし。

重症：病変による日常生活の支障あり。

D. 考案

疫学・病因

女性に多く見られ、男女比は1:6から1:10との報告がある[2-4]。好発年齢は、男性は30~40歳代の青壮年期、女性は、中年、特に50~60歳代に好発する[5]。陰部外病変は若年者に多い。

病因は不明であるが、自己免疫性疾患（自己免疫性甲状腺疾患など）や細胞外マトリックス蛋白（extracellular matrix protein 1: ECM1）に対する自己抗体などの関与も指摘されている[6-8]。男性の外陰部の病変では、外傷と自己免疫疾患の既往がリスクファクターとしてあげられている[9]。また、HLA DQ7との関与も報告されている[10]。閉経後に好発することよりエストロゲンの関与も疑われているが、ホルモン補充療法では改善がみられていない。その他、機械的刺激やウイルス感染なども考えられている。

診断基準について

臨床症状については、これまでに様々な報告があるが、その多くは境界明瞭な硬化局面で局所の痒みや灼熱感を伴うとされている。病初期はいわゆる「陶器様」と称される白色斑ないし角化性白色丘疹から始まり、次第に融合して光沢を有する角化性白色硬化性局面に至るのが典型的である。また、斑状出血[11]、紅斑、紫斑、びらん、水疱[12]を伴うことも

ある。晩期では萎縮し、軽度陥凹することもある。病変部が萎縮すると、陰核、小陰唇の消失、肛門、膣口の狭小化などをきたす。

男性の外陰部では、亀頭部および亀頭包皮に白色浸潤性病変を生じ、徐々に白色硬化性局面となり陰茎萎縮症を呈する。尿道口に達すると尿道の狭窄や閉塞といった排尿障害を伴うこともある。陰茎包皮に全周性病変が見られ、皮膚硬化によって包茎の状態となり、性生活に支障を来すこともある。

発生部位について本邦報告例をまとめた報告によると、外陰部が 42.9%と最も多く、次に体幹が 26.7%で、顔面、頭頸部が 18.7%、四肢が 10.1%であったが、体のいずれの部位にも発症する[13]。外陰外病変の多くは自覚症状を欠く。

以上より、境界明瞭な萎縮を伴う白色硬化性局面があることを基準にした。

病理組織学的所見では、表皮では、過角化、表皮の萎縮がみられる。毛孔性角栓がみられることもある。表皮-真皮境界部では、液状変性がみられる。乳頭層の浮腫により表皮下水疱がみられることもある。真皮上層では著明な浮腫、リンパ球浸潤、膠原線維の均質化がみられる[14]。浮腫の範囲や細胞浸潤の部位は病期によって異なり、初期病変では、真皮内にリンパ球浸潤が目立ち、晩期病変ではリンパ球浸潤は少なくなり、浮腫や線維化（膠原線維の膨化、増生）が目立つようになる。

また、鑑別診断として類似した臨床症状を呈する疾患を除外できることとした。外陰部以外に生じる硬化性萎縮性苔癬は限局性強皮症、特にモルフェア（斑状強皮症）との鑑別

が問題になる。臨床的鑑別は困難であるが、病理組織学的には、限局性強皮症では、表皮突起は保たれており、液状変性や真皮乳頭層の均質化はみられないといった所見より鑑別可能である。

また、扁平苔癬も鑑別疾患として挙げられる。多角形の扁平隆起性局面でケブネル現象がみられる。病理組織学的所見では、表皮の不規則な肥厚と真皮上層の帯状のリンパ球浸潤が見られるが、膠原線維の膨化や均質化はみられない。

重症度分類について

病変による難治性の痒痒や疼痛、排尿障害、性交痛、排便痛のほか、進行すると陰唇の癒着や膣口狭窄をきたす。これらの症状は患者のQOLを著しく低下させる[15-19]。また、陰茎包皮に全周性病変を生じた場合、包茎の状態となり、性生活に支障がみられる。これらの症状の様に、病変によって日常生活に支障がある症例を重症と分類した。

また、外陰部発症の硬化性萎縮性苔癬は悪性化することが知られている。有棘細胞癌は3~21%に発生すると報告されている[19,20]。よって、定期的な経過観察が必要である。

E. 結 論

硬化性萎縮性苔癬の診断基準と重症度分類を作成した。

F. 文 献

1. Hallopeau H. Lichen plan et sa forme atrophique. Union Med Can. 1887; 14:

- 729-733.
2. Wallace HJ. Lichen sclerosis et atrophicus. *Trans St John's Hosp Dermatol Soc.* 1971; 57: 9-30.
 3. Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32: 393-416.
 4. Kumaran MS, Kanwar AJ. Squamous cell carcinoma in untreated lichen sclerosis of the penis: a rare complication. *J Dermatol.* 2004; 31: 239-241.
 5. 本間 眞 : 皮膚病診療 1996; 18: 485-492.
 6. Harrington CI, Dunsmore IR. An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with lichen sclerosis and atrophicus. *Br J Dermatol* 1981; 104: 563-566.
 7. Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V, Wojnarowska F, D'Cruz D, Hughes GJ, Black MM, McGrath JA. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosis. *Lancet.* 2003; 362: 118-123.
 8. Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S, Moritz R, Möllenhoff K, Altmeyer P, Scola N, Gambichler T. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosis in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol.* 2013 ;93: 238-241.
 9. Bjekić M, Šipetić S, Marinković J. Risk factors for genital lichen sclerosis in men. *Br J Dermatol.* 2011; 164: 325-329.
 10. Marren P, Yell J, Charnock FM, Bunce M, Welsh K, Wojnarowska F. The association between lichen sclerosis and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol.* 1995; 132: 197-203.
 11. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH; British Association of Dermatologists. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosis 2010. *Br J Dermatol.* 2010; 163: 672-682.
 12. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosis influence its prognosis? *Arch Dermatol.* 2004; 140: 702-706.
 13. 清水智子、種瀬啓士、新関寛徳、渡辺知雄、山崎雄一郎 : 臨床皮膚科 2003; 57: 798-800.
 14. Lever WF, *Histopathology of the skin*, 10th Ed, Lippincott, 2009, pp308-311.
 15. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Lancet.* 1999; 353: 1777-1783.
 16. Funaro D. Lichen sclerosis: a review and practical approach. *Dermatol Ther.* 2004; 17: 28-37.
 17. Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28: 128-133.

- | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <p>18. Hart WR, Norris HJ, Helwig EB. Relation of lichen sclerosus et atrophicus of the vulva to development of carcinoma. <i>Obstet Gynecol.</i> 1975; 45: 369-377.</p> <p>19. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. <i>Am J Clin Dermatol.</i> 2013; 14: 27-47.</p> <p>20. Carlson JA, Ambros R, Malfetano J, Ross J, Grabowski R, Lamb P, Figge H, Mihm MC Jr. Vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinoma: a cohort, case control, and investigational study with historical perspective; implications for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia. <i>Hum Pathol.</i> 1998; 29: 932-948.</p> | <p>3. その他
なし</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし