

●腫瘍随伴性天疱瘡 (paraneoplastic pemphigus, PNP)

PNP は主にリンパ腫などの血液系腫瘍に伴って出現する天疱瘡の一亜型である。抗 Dsg(desmoglein)3 抗体などによる症状に加えて、細胞性免疫による粘膜、皮膚症状を伴うため、多彩な臨床症状を示す。経過中にしばしば閉塞性細気管支炎を合併する。PNP においても多形紅斑様の発疹が出現するため、臨床的に鑑別に苦慮する症例も想定される。PNP では発熱は必発ではなく、自己抗体により生じてくる紅斑を伴わない弛緩性水疱は SJS/TEN には観察されず PNP を示唆する。また PNP では投薬と無関係に難治性の口内炎が以前より持続しているなど、SJS/TEN と比べると経過は緩やかである。両者の鑑別は、皮膚病理組織所見、直接蛍光抗体法、抗 Dsg3 抗体などの自己抗体の有無により可能である。

●ニコルスキー(Nikolsky) 現象

一見健全な皮膚を擦ると表皮剥離または水疱を形成する現象をさす。SJS や TEN ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群などで認められる。

●薬剤性過敏症症候群(DIHS)の診断基準

(1) 概念

高熱と臓器障害を伴う薬疹で、医薬品中止後も遷延化する。多くの場合、発症後 2~3 週間後に HHV-6 の再活性化を生じる。

(2) 主要所見

1. 限られた医薬品投与後に遅発性に生じ、急速に拡大する紅斑
しばしば紅皮症に移行する
2. 原因医薬品中止後も 2 週間以上遷延する
3. 38℃以上の発熱
4. 肝機能障害
5. 血液学的異常：a, b, c のうち 1 つ以上
 - a. 白血球増多 (11,000/mm³ 以上)
 - b. 異型リンパ球の出現 (5%以上)
 - c. 好酸球増多 (1500/mm³ 以上)
6. リンパ節腫脹
7. HHV-6 の再活性化

典型 DIHS : 1~7 全て

非典型 DIHS : 1~5 全て, ただし 4 に関しては, その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる.

(3) 参考所見

1. 原因医薬品は, 抗けいれん薬, ジアフェニルスルホン, サラゾスルファピリジン, アロプリノール, ミノサイクリン, メキシレチンであることが多く, 発症までの内服期間は 2~6 週が多い.
2. 皮疹は初期には紅斑丘疹型, 多形紅斑型で, 後に紅皮症に移行することがある. 顔面の浮腫, 口囲の紅色丘疹, 膿疱, 小水疱, 鱗屑は特徴的である. 粘膜には発赤, 点状紫斑, 軽度のびらんが見られることがある.
3. 臨床症状の再燃がしばしばみられる.
4. HHV-6 の再活性化は,
 - ① ペア血清で HHV-6 IgG 抗体価が 4 倍 (2 管) 以上の上昇
 - ② 血清 (血漿) 中の HHV-6 DNA の検出
 - ③ 末梢血単核球あるいは全血中の明らかな HHV-6 DNA の増加のいずれかにより判断する. ペア血清は発症後 14 日以内と 28 日以降 (21 日以降で可能な場合も多い) の 2 点で確認するのが確実である.
5. HHV-6 以外に, サイトメガロウイルス, HHV-7, EB ウイルスの再活性化も認められる.
6. 多臓器障害として, 腎障害, 糖尿病, 脳炎, 肺炎, 甲状腺炎, 心筋炎も生じうる.

橋本公二: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 (重症多形滲出性紅斑 (急性期) を含む) の画期的治療法に関する研究 平成 19 年度~21 年度 総合研究報告書, 2010, p.37

2. 海外の参考資料

1. SJS/TEN 入院時の状態による予後の予測

SCORTEN: TEN-specific severity illness score

SCORTEN risk factors	
Age	≥ 40 years
Presence of malignancy	
TBSA of sloughed epidermis	≥ 10 %
Blood urea nitrogen level (BUN)	> 28 mg/dl
Serum glucose level	> 252 mg/dl
Serum bicarbonate (HCO ₃)	< 20 mgEq/l
Heart rate	≥ 120 beats per minute

Bastuji-Garin S et al: *J Invest Dermatol* 115: 149-153, 2000

SCORTEN 危険因子の評価法		
	0 点	1 点
年齢 :	40 歳未満	40 歳以上
悪性腫瘍の合併 :	なし	あり
表皮剥離面積 :	10%未満	10%以上
血清 BUN :	28mg/dl 未満	28mg/dl 以上
血清グルコース :	252mg/dl 未満	252mg/dl 以上
血清重炭酸塩 :	20mEq/l 以上	20mEq/l 未満
心拍数 :	120/min 未満	120/min 以上

SCORTEN スコアに基づく死亡率	
危険因子	死亡率
0~1	3.2%
2	12.1%
3	35.5%
4	58.3%
≥5	90% 以上

2. 原因薬決定のための評価法

Algorithm for drug causality for epidermal necrolysis (ALDEN)

Criterion	Values	Rules to apply	
Delay from initial drug component intake to onset of reaction (index day)	Suggestive +3	From 5 to 28 days	-3 to 3
	Compatible +2	From 29 to 56 days	
	Likely +1	From 1 to 4 days	
	Unlikely -1	>56 Days	
	Excluded -3	Drug started on or after the index day	
		In case of previous reaction to the same drug, only changes for: Suggestive: +3: from 1 to 4 days Likely: +1: from 5 to 56 days	
Drug present in the body on index day	Definite 0	Drug continued up to index day or stopped at a time point less than five times the elimination half-life ^a before the index day	-3 to 0
	Doubtful -1	Drug stopped at a time point prior to the index day by more than five times the elimination half-life ^a but liver or kidney function alterations or suspected drug interactions ^b are present	
	Excluded -3	Drug stopped at a time point prior to the index day by more than five times the elimination half-life ^a , without liver or kidney function alterations or suspected drug interactions ^b	
Prechallenge/rechallenge	Positive specific for disease and drug: 4	SJS/TEN after use of same drug	-2 to 4
	Positive specific for disease or drug: 2	SJS/TEN after use of similar ^c drug or other reaction with same drug	
	Positive unspecific: 1	Other reaction after use of similar ^c drug	
	Not done/unknown: 0	No known previous exposure to this drug	
	Negative -2	Exposure to this drug without any reaction (before or after reaction)	
Dechallenge	Neutral 0	Drug stopped (or unknown)	-2 or 0
	Negative -2	Drug continued without harm	
Type of drug (notoriety)	Strongly associated 3	Drug of the “high-risk” list according to previous case-control studies ^d	-1 to 3
	Associated 2	Drug with definite but lower risk according to previous case-control studies ^d	
	Suspected 1	Several previous reports, ambiguous epidemiology results (drug “under surveillance”)	
	Unknown 0	All other drugs including newly released ones	
	Not suspected -1	No evidence of association from previous epidemiology study ^d with sufficient number of exposed controls ^e	

		Intermediate score = total of all previous criteria	-11 to 10
Other cause	Possible -1	Rank all drugs from highest to lowest intermediate score	-1
		If at least one has an intermediate score >3, subtract 1 point from the score of each of the other drugs taken by the patient (another cause is more likely)	
Final score -12 to 10			

<0, Very unlikely; 0–1, unlikely; 2–3, possible; 4–5, probable; ≥6, very probable.

ATC, anatomical therapeutic chemical; SJS, Stevens–Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

^aDrug (or active metabolite) elimination half-life from serum and/or tissues (according to pharmacology textbooks, tentative list available in complementary table), taking into account kidney function for drugs predominantly cleared by kidney and liver function for those with high hepatic clearance. ^bSuspected interaction was considered when more than five drugs were present in a patient’s body at the same time. ^cSimilar drug = same ATC code up to the fourth level (chemical subgroups), see Methods. ^dSee definitions for “high risk,” “lower risk,” and “no evidence of association” in Methods, ref. 15 (detailed list available in complementary table).

Reference

• Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, Haustein UF, Vieluf D, Roujeau JC, Le Louet H: ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88:60-68.

Algorithm for drug causality for epidermal necrolysis (ALDEN)

Category and description	Score
Period between the drug intake and onset of reaction (index day)	
5-28 days	3
29-56 days	2
1-4 days	1
> 56 days	-1
Drug started on index day	-3
With previous history of adverse reaction, 1-4 days	3
With previous history of adverse reaction, 5-56 days	1
Presence of drug in the body on index day	
Stopped on the index day or within 5 times the elimination half-time before the index day	0
Stopped at a time point before the index day by > 5 times the elimination half-time*	-1
Stopped at a time point before the index day by > 5 times the elimination half-time	-3
Previous history of adverse reaction	
SJS/TEN from same drug	4
SJS/TEN from similar drug	2
Other reaction from similar drug	1
No history of exposure to the drug	0
Previous use without any reaction	-2
Continued drug use beyond index day	
Stopped or unknown	0
Continued	-2
Drug notoriety derived from previous results of the SCAR study**	
“High risk”	3
“Lower risk”	2

“Under surveillance”	1
All other drugs, including newly released drugs	0
“No evidence of association”	-1

Other possible etiologic alternatives

Infections agent	-1
If the patient is taking multiple drugs and at least 1 drug has a score > 3, subtract 1 point from each of the other drugs	-1

* Presence of liver or kidney dysfunction classification: very probable (≥ 6), probable (4-5), possible (2-3), unlikely (0-1), and very unlikely (<0).

** Data from Hung et al and Yamane et al.

Reference

Robert A, et al. Toxic epidermal necrolysis Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis, *J Am Acad Dermatol* , 2013; 69: 178-184.

Drugs that are commonly associated with a risk of SJS/TEN based on the algorithm for drug causality for epidermal necrolysis

Allopurinol, Carbamazepine, Fluoquinolones, Lamotrigine, Minocycline, Nevirapine, NSAIDs, Phenobarbital, Phenytoin, Sulfasalazine, Trimethoprim-sulfamethoxazole

Data from Dobrosavlijevic et al, Mockenhaupt et al, Guillaume et al, and Sassolas et al.

平成 28 年 1 月

重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会
重症多形滲出性紅斑調査研究班



(重症型) 扁平苔癬診療ガイドライン

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口内炎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。

- ・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、女性の方に多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Perfolin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[1]。動物モデルで、IFN- γ やTNF- α 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[2]。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[3]。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、Perfolin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 γ 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。癢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搔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(粘膜) 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。詳細は後述する(4-2-1)。

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。

4-1-3. その他

薬剤が原因で LP あるいは LP 様皮疹(lichenoid eruption)が生じていると考えられる症例があり、その場合には、苔癬型薬疹(lichenoid drug eruption)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)[5]、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[2]。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 dermatoses. 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)

4-2-1. 口腔扁平苔癬の分類と診断

口腔扁平苔癬は慢性に経過する難治性の炎症性病変で、原因は未だ明らかでないが T 細胞優位な自己免疫応答による苔癬型組織反応を示す病変である。定型的な病変は両側の頬粘膜にあらわれるが、歯肉、舌、口唇粘膜にもみられる。また、片側性にしか現れない病変がある。さらに、口腔に限局するものと皮膚や外陰、亀頭など他の部位に広がるものがある。口腔内病変は、古くは Andreasen ら[1]により臨床像から、網状型、丘疹型、斑状型、萎縮型、潰瘍型またはびらん型、水疱型の 6 型に分類された。しかし、各臨床病型は病変の経過中に変化することが明らかとなり、その病態は白色型と紅色型の 2 型に集約できる。

口腔扁平苔癬の病型

- 1) 白色型：網状，斑状，球場などの白色病変が主要な部分を占めるが，その一部や周囲には紅色病変を伴うものが多い。

病理組織学的には，過錯角化を伴う粘膜上皮の肥厚，上皮直下の液状変性，上皮に平行な帯状で高密度なリンパ球浸潤，上皮細胞のアポトーシス，上皮釘脚の鋸歯状変化などがみられる。

- 2) 紅色型：紅斑，びらん，潰瘍などの紅色病変が主要な部分を占め，その一部や周囲に白色病変を伴う。

病理組織学的には，上皮の菲薄化や剥離・びらんが生じており，再生された上皮は菲薄で平坦である。上皮下の血管は拡張し，リンパ球浸潤は必ずしも帯状を示さず幅広くびまん性で，形質細胞の割合が高く多彩な炎症性細胞の出現をみる。

診断に際しては、病変のみられる部位、形、色調が手掛りとなるが、経過中に病態が変化することに留意する。

4-2-2.鑑別診断すべき病変および類縁病変

口腔扁平苔癬は、口腔粘膜白色病変の白色病変、水疱形成病変、潰瘍性病変が鑑別診断の対象となる。以下の病変は臨床像が近似することから、特に注意を要する。

1) 苔癬様組織反応を伴った口腔粘膜上皮増殖性病変

紅斑あるいは斑点を伴う非均質性白板症、上皮性異形成および上皮内癌の一部では、口腔扁平苔癬と同様な苔癬様組織反応をみることがある。したがって、病理組織学的に判定が必須であり、中等度や高度の上皮性異形成を認めるときには悪性化のリスクを重視して口腔扁平苔癬から除外する。これに伴い従来しばしば用いられることがあった苔癬様異形成(lichenoid dysplasia)の用語は口腔扁平苔癬の一部と誤解されやすいので避けるべきである。

2) 口腔白板症

口腔粘膜の白色の板状もしくは斑状の病変について、口腔白板症が臨床病名として使われることがある[2]。病理組織学的所見により鑑別できる。

3) 薬物アレルギー

口腔粘膜に現れる薬物アレルギー性病変は固定薬疹、歯科用レジンモノマーによる接触性粘膜炎、薬物を原因とする多形滲出性紅斑が口腔扁平苔癬様病変として発現することがある。

4) 移植片対宿主病 (GVHD)

口腔粘膜炎が口腔苔癬様病変として骨髄移植をはじめとする造血幹細胞移植を施された患者の60-80%に発現すると報告されている。特に慢性 GVHD では、過角化を伴った硬化性病変は上皮性異形成や上皮内癌との鑑別が必要となる。粘膜炎が重度のものは上皮が剥離して紅色型との鑑別が必要である。

5) 金属アレルギー

歯科用金属修復物に関連するアレルギーは極めて口腔扁平苔癬と類似し lichenoid tissue reaction がみられる。病変と金属の接触の位置関係は観察すべき事項である。溶出しやすい金属として Ni, Co, Cr などが知られており金属パッチテストによる判定が行われるが、必ずしも因果関係が証明できるわけではない。また歯科用金属以外にも生活用品として金属に接触する機会は多く、装身具や植物性食物などによるいわゆる口腔アレルギー症候群との鑑別も必要である。

6) 天疱瘡および粘膜類天疱瘡

口腔扁平苔癬の紅色型の一部で、広い範囲にびらんや水疱がみられると、臨床像が天疱瘡や粘膜類天疱瘡に類似することがある。病理組織所見では水疱形成の位置、大きさや上皮の形態により鑑別され、血清検査では天疱瘡は抗 Dsg1 抗体または抗 Dsg3 抗体が陽性、粘膜類天疱瘡では BP180 抗体が陽性となるものがあり、蛍光抗体法でも口腔扁平苔癬と鑑別される[3]。

7) エリテマトーデス

代表的な膠原病疾患であり、口腔粘膜に紅斑、潰瘍形成、小出血斑などを生じる。周囲に毛細血管の拡張や白斑を伴い口腔扁平苔癬に類似した症状を示す。既往歴、顔貌ならびに全身の所見に注意する。

8) ウイルス性口内炎

ヘルペス等のウイルス感染による口内炎は、発赤やびらんなどの症状を呈して口腔扁平苔癬と類似してみえることがある。病理組織学的には、ウイルス感染に特徴的な所見を確認することで鑑別が可能である。しかし、口腔扁平苔癬に二次的にウイルス感染が生じた可能性もある。

9) ウイルス性肝炎との合併

肝炎ウイルス、特にC型肝炎ウイルス感染患者に口腔扁平苔癬が多く発生するとの報告がある。しかしながら、発症の機序は未だ不明な点が多い。また、日本とイタリア以外に高い発生率の報告がなく、地理病理学的な要因が考えられる。イギリス、フランス、アメリカからはC型肝炎ウイルスの関与を否定的にとらえる報告もあり、未だ不明な点が多い。

10) 口腔カンジダ症

口腔カンジダ症はカンジダ種により引き起こされる疾患である。特に慢性肥厚性カンジダ症では斑状の白斑が主体で紅斑が混在することがある。真菌の培養、検鏡、生検などで鑑別する必要がある。

11) 白色海綿状母斑

白色海綿状母斑は、口腔や膣などの粘膜に発症するまれな遺伝性白色病変で、ケラチン4、13の変異が報告されているが、非遺伝性的の場合もみられる。臨床像としては、頬粘膜や下唇に広範囲に白色で浮腫状の病変を認め、表面は凹凸不整で海綿状を呈する。若年者での発症や家族歴から、臨床的にもほとんどの症例で鑑別が可能である。

12) 口腔苔癬様病変について

口腔扁平苔癬に類似した臨床所見を示し、かつ細胞性免疫組織反応をおこす病変として、①歯科用修復物等との接触による口腔苔癬様接触性病変 (OLCL)、②薬物アレルギー等による口腔苔癬様薬物反応 (OLDR)、③GVHDによる口腔苔癬様病変 (OLL-GVHD)などをまとめて口腔苔癬様病変 (oral lichenoid lesion, OLL)と呼ぶことがある[4]。これらの病変は原因が明らかなきに口腔扁平苔癬と鑑別し得る。

4-2-3.悪性転化

口腔扁平苔癬は頻度が低いものの口腔扁平上皮癌に悪性転化することが知られている。口腔扁平苔癬 (OLP) と口腔苔癬様病変 (OLL) の悪性化に関する報告を、文献データベースから meta-analysis して

最終的に 16 論文を抽出し検索した。観察対象は OLP が 7806 例および OLL が 125 例で、 OLP16 論文の平均悪性化率は 1.09%， OLL は 1 論文で 3.2%であった。 OLP, OLL の診断から癌化までの期間は平均 51.4 か月であった。3 論文について OLP の年あたり悪性化率が計算され 0.36～0.69%/year, OLL で 0.71%/year と報告されている[5]。しかし、この中には上皮性異形成を示す病変が鑑別診断によって除外されずに悪性化が議論されてきた可能性があり、今後さらなる検討が必要である。最近 WHO (2007) では口腔の前がん病変と前がん状態の区別をなくし、 potentially malignant disorders of the oral mucosa (口腔粘膜の潜在性悪性疾患) の名を用いており、口腔扁平苔癬もその一つとしている[6]。

参考論文

1. McCartan et al. J Oral Pathol Med 37(8):447-453,2008.
2. 日本口腔内科学会用語・分類検討委員会. 日本口腔内科学会雑誌18(2):73-75,2012.
3. 日本口腔内科学会用語・分類検討委員会. 日本口腔内科学会雑誌19(1):25-28,2013.
4. Al-Hashimi et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 103(suppl 1):S25-S31,2007.
5. Fitzpatrick et al. JADA 145(1):45-56,2014.
6. Warnakulasuriya et al. J Oral Pathol Med 36(10):575-580,2007.

(小宮山一雄)

5. 検査

1) Wickham 線条

皮疹に油剤（オリーブ油など）をたらしルーペでのぞくと灰白色の細い線がみられ、融合局面では網目状に見える。ダーモスコピーにおいても同様に白色線条、網状構造を認める。網目には点状から線状の血管拡張、褐色の色素沈着がみられる。

2) 皮膚生検

皮膚あるいは粘膜部病変部の生検を施行。病理組織学的に真皮上層の帯状の単核細胞浸潤、表皮基底層は不明瞭となり、液状変性を認め、コロイド小体が見られる。組織学的色素失調や顆粒層の不規則な肥厚なども認められることがある。

3) 胸部CT

重症筋無力症、胸腺腫な免疫不全との関連ある症例もあり、胸腺摘出などの治療により軽快する症例もある。胸部CTでの確認も必要である[1-3]

4) 金属パッチテスト

金属が原因と考えられる場合は金属パッチテストを行う。

5) 血液検査

抗核抗体、抗 HCV 抗体、免疫グロブリン値などをチェックし、糖尿病の有無も必要に応じて行う。

文献

- 1) Multiple paraneoplastic syndromes: myasthenia gravis, vitiligo, alopecia areata, and oral lichen planus associated with thymoma. Qiao J, Zhou G, Ding Y, et al.: J Neurol Sci 2011; 308:177-9

- 2) Myasthenia gravis, psychiatric disturbances, idiopathic thrombocytopenic purpura and lichen planus associated with cervical thymoma. Mineo TC, Biancari F, D'Andrea V. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996; 111(2): 486-7
- 3) Triad of lichen planus myasthenia gravis and thymoma. Aronson IK, Soltani K, Paik KI, et al. Arch Dermatol. 1978; 114(2): 255-8

(西澤 綾)

6. 扁平苔癬-治療

本項における治療の対象は、扁平苔癬であることが確定診断された症例についてのものである、ということに留意する。

扁平苔癬の治療を考える時に、扁平苔癬の「自然軽快」という現象に注意すべきである。実際、64%から68%の症例において、1年以内の自然軽快が観察されるという報告もある[1]。このことは、扁平苔癬に対する薬剤の治療効果を検討する場合、あるいは発症、増悪因子とされる事柄の評価（金属アレルギーやHCV感染症、薬剤）を行う場合に念頭におくべきと考えられる。そうはいつても、扁平苔癬の治療を考える時に、金属アレルギーの存在やHCV感染症は扁平苔癬の発症あるいは増悪に関連する因子として多くの報告があり、これらを確認する必要はあると考えられる。その存在が明らかになった時に、可能であればそれに対する対策を行うことが推奨されるが（歯科金属除去に関しては、一部を除いて推奨度C2。CQ6参照。）、上記のように、これらの因子がどこまで個々の症例の病態に係しているのかを厳密に評価することは非常に難しく、大きな課題である。

今回、扁平苔癬の治療を記述するにあたって、現在用いられている薬剤、報告が見られる治療についてできる限りまとめるよう心がけた。世界的にはエビデンスレベルの高い薬剤、治療法であっても、本邦における保険適応がないものもあり、そのようなものについては推奨度を低く抑えざるを得なかった（C1）。

以下、皮膚、爪、頭髮、口腔内（粘膜）の各扁平苔癬について、項目ごとに治療法を記述した。なお、全ての病型においていえることであるが、特に粘膜の扁平苔癬の場合、難治であることが多く、治療期間も長期間にわたるため、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ことが必要である。

全般的なこととして、本疾患は、痒みを伴うことも多い疾患であるため、抗ヒスタミン剤の内服はいずれの治療とも組み合わせて行ってよい。ただし、単独での治療効果には乏しいと考えられる（推奨度C1）。また、保湿剤によるスキンケアによっても改善傾向を示す症例がみられる（推奨度C1）。

1) 局所の皮膚病変にとどまる場合

-strong から very strong クラスのステロイド外用剤（局所注射を試みてもよい）。（C1）

-免疫抑制剤含有軟膏は、ステロイド外用剤の効果が不十分な場合、あるいは、長期間の治療が必要な場合に試みてよい。（C1）

2) 広範囲の皮膚病変

-ステロイド外用剤（C1）、免疫抑制剤含有軟膏の使用（C1）

-光線療法（NBUVB、PUVA、UVA1）。特に急性の経過をとり広範に拡大していく様な場合に試みてもよいと思われる。多くの場合、外用剤との併用となる。（C1）

-上記療法（外用療法、光線療法 OR 光線療法＋外用療法）でコントロールが不良の場合、下記の全身投与を状況によって選択して試みる。

○レチノイド C1

○ステロイド C1

○ジアフェニルスルホン C1