

○メソトレキサート	C1
○サイクロスポリン	C1
○アザチオプリン	C1
○ミコフェノレートモフェチル	C1

#### -他の治療法

難治症例の場合、試みてよいと思われる。ただし、それぞれの持つ副作用を念頭に置き、注意深く使用する必要がある。

○サリドマイド内服、外用	C1
○ビタミン D 誘導体 (Calcipotriol) 外用	C1
○グリセオフルビン内服	C1
○ヒドロキシクロロキン	C1-C2
○イトラコナゾール内服	C1-C2
○メトロナダゾール内服	C1-C2
○漢方薬内服	C1-C2

### 3) 脱毛 (planopilaris)

まずは、以下のように局所療法を試みる。

-ステロイド外用剤。	C1
-免疫抑制剤含有軟膏を試みてもよい。	C1
-外用剤による効果が乏しいときには、ステロイド剤の局注を行う。	C1

上記治療で不十分な場合、あるいは進行が早い場合に下記薬剤の全身投与を試みてもよい。

○レチノイド	C1
○ヒドロキシクロロキン	C1
○ステロイド	C1
○メソトレキサート	C1
○サイクロスポリン	C1
○アザチオプリン	C1
○ミコフェノレートモフェチル	C1

### 4) 爪病変

安全性などを考慮したうえで、まず推奨されるのは下記である。

○ステロイド外用剤	C1
○免疫抑制剤含有軟膏	C1
○レチノイド軟膏	C1

効果が不十分な場合、以下の薬剤の全身投与を試みてもよい。

- ステロイド C1
- メソトレキサート C1
- レチノイド C1

#### 5) 口腔扁平苔癬

口腔扁平苔癬については、部位の特殊性からも、一度歯科医（可能ならば口腔外科医）の診察を受けた上で、皮膚科医、歯科医が連携して治療に当たるべきである。

治療の基本としては、歯科医によるブラッシング等の指導により口腔内の清潔を保つことが必要である。口腔内保清、あるいはそれに軽い抗炎症効果を期待して、ポピドンヨードやアズレンスルホン酸ナトリウムによるうがいを行うことや、痛みをやわらげるために、局所麻酔剤を使ったうがいをするなどは、対症的に適宜施行する。

その上で下記のような治療を行う。

- 局所外用剤は最初に試みるべき治療法である。

- ステロイド外用剤 B
- 免疫抑制剤含有軟膏 C1

- 上記治療で不十分な場合、下記を併用することを考える。

- 中等量までのステロイド剤の全身投与（PSL：0.5mg/kg BW 以下） B
- レチノイド B-C1

- 再燃をくりかえすような場合は、下記に示すようなさまざまな薬剤の全身投与を併用することを考えるが、副作用に気をつけ、また個々の症例によって効果の違いがあるため、経過を観察しつつ使用する。

- メソトレキサート C1
- ヒドロキシクロロキン C1
- サイクロスポリン C1
- アザチオプリン C1
- ミコフェノレート・モフェチル C1
- グリセオフルビン C1
- ステロイドパルス療法 C1
- セファランチン®（30-60mg/日） C1-C2

#### 文献

- 1) Irvine C, Irvine F, Champion RH. Long-term follow-up of lichen planus. Acta Derm Venereol. 1991;71; 242-244.

(井川 健・神戸芳則)

## 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咳嗽:C1,シクロスポリン内服:C1,メトトレキサート (MTX) 内服:C1,アザチオプリン内服:C1-C2,ミコフェノレート モフェティル内服:C1-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。
- ▶シクロスポリン咳嗽は、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。
- ▶シクロスポリン内服, メトトレキサート内服は、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 モフェティル内服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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>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。Ujiié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<sup>6)</sup>。

#### ▶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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。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%hidoroxyehyl 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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。

#### ▶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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>。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<sup>13)</sup>。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<sup>14),15)</sup>。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<sup>16)</sup>。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<sup>17)</sup>。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<sup>18),19)</sup>。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<sup>20)</sup>。近年、MTX関連リンパ球増殖症(リンパ腫)の発生が報告されており(文献)、使用中は注意深い観察が必要である。

#### ▶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<sup>21)</sup>。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<sup>22)</sup>。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<sup>23</sup>。Choらは，外用剤，ヒ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<sup>24</sup>。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IVb）
- 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IVb）
- 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IVb）
- 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II）
- 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V）
- 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V）
- 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II）
- 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II）
- 9) Conrotto D, Carbone M, Carrozzo M, et al: Ciclosporin 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II）
- 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II）

- 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V)
- 12) Pigatto PD, Chiappino G, Bigardi A, Mozzanica N, Finzi AF: Cyclosporin A for treatment of sever lichen planus, Br J Dermatol, 1990; 122: 121-123 (レベルV)
- 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V)
- 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V)
- 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V)
- 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V)
- 17) Kanwar AJ: Methotrxate for treatment of lichen planus: old drug, new indication, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012; 27: e410-e413 (レベルIVb)
- 18) Jang N, Fisher G: Treatment of erosive vulvovaginal lichen planus with methotrexate, Australas J Dermatol, 2008; 49: 216-219 (レベルV)
- 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V)
- 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III)
- 21) Lear JT, English JS: Erosive and generalized lichen planus responsive to azathioprine, Clin Exp Dermatol, 1996; 21: 56-57 (レベルV)
- 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IVb)
- 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IVb)
- 24) Cho BK, Sah D, Chwalek J, et al: Efficacy and safety mycophenolate mofile for lichen planopilaris, J Am Acad Dermatol, 2010; 62: 393-397. (レベルIVb)
- 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が、本邦においては、厳密には保健適応ではないことは留意すべきである。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II)。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V)。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V)。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V)。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) : B

推奨文 :

レチノイドは皮膚の扁平苔癬に使用してもよい。

レチノイドは粘膜の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II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II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。なお、本邦においては口腔扁平苔癬に対しては保健適応である。

#### 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： 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%、後方で 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) で前向きの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 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(へパリン類似物質)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、へ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。へ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

症例報告だけではなく、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（ヒドロキシクロロキン）

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)

vii. その他資料

P.243~P.250

2015年3月吉日

公益社団法人日本皮膚科学会 理事長

島田眞路先生

侍史

がん治療における分子標的薬に起因する皮膚障害対策に関し、  
皮膚科、腫瘍内科有志により作成した治療指針への学会としての承認のお願い

東京女子医科大学皮膚科学教室主任教授

川島 眞

特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会理事

和歌山県立医科大学呼吸器内科・腫瘍内科教授

山本信之

謹啓

時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

本日はがん治療を目的とした分子標的薬に起因する皮膚障害対策に関し、皮膚科医、腫瘍内科医の有志によりまとめた治療指針を日本皮膚科学会において、暫定的治療指針として検討・承認頂きたく、本状を提出致しました。

近年、がん治療にはさまざまな分子標的薬が使用されており、それとともに有害事象として皮膚障害の存在が問題となっていることは周知の事実です。従来の薬疹とは異なり、分子標的薬に起因する皮膚障害は、薬剤の治療効果と皮膚障害の程度との間に正の相関を示し、薬剤の副反応としてではなく、薬剤の主反応として発現すると認識されておりますが、重度な皮膚障害が発現した場合には、分子標的薬の中断・中止を考慮せざるを得ず、がん薬物療法の継続を妨げる原因となっています。ゆえに、分子標的薬に起因する皮膚障害に関しては、治療の継続を念頭においた皮膚症状の適切なコントロールが求められ、腫瘍内科医を中心とするチーム医療としての対応、さらには皮膚科医の関与を含めて試行錯誤が繰り返されてきましたが、明確な診断・治療指針はないのが現実です。

学会レベルでの取り組みとして、日本皮膚科学会および日本臨床腫瘍学会における本課題に対する関心の高まりを受け、2013年に川島が会頭を務めた第112回日本皮膚科学会総会において、特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会の後援を頂き、「がん患者さんを支える視点で考える、分子標的薬に起因する皮膚障害とその対策 皮膚科と腫瘍内科、最良の連携体制を模索する」と題する共催セミナーが開催されております。この共催セミナーが契機となり、日本皮膚科学会員、日本臨床腫瘍学会員、さらにはがん治療に携わる薬剤師、看護師の

有志が集い、分子標的薬に起因する皮膚障害対策に対し、一定のコンセンサスの形成を企図しました。

具体的には、川島ならびに山本が共同座長となり、2014年2月に皮膚科医8名、腫瘍内科医7名、薬剤師、看護師各5名の参加による第1回皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議を開催し、現時点での知見をもとに、皮膚障害対策の評価、さらに課題の抽出を行い、その成果として治療指針のコンセンサスを作成しました。

この有志によるコンセンサスを第113回日本皮膚科学会総会（日本臨床腫瘍学会後援）、第12回日本臨床腫瘍学会学術集会、第24回日本医療薬学会年会において公表したところ、いずれのセミナーにおいても大変多くの参加者を得て、改めて、この課題の大きさと、一刻も早い指針提示の必要性を強く認識し、取り急ぎ臨床医薬誌（発行人：新村真人先生）2014年11月刊行号に、コンセンサスの概要を掲載いたしました。

更に本年1月31日には第2回皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議を開催し、マルチキナーゼ阻害薬ならびに悪性黒色腫を適応とした新規分子標的薬の皮膚障害、皮膚科と腫瘍内科の実効性ある連携方法に関し、討議しております。

本来であれば、関係する学会によってエビデンスに基づき、皮膚障害対策ガイドラインを示すことが適切であろうと思われませんが、現在までこの課題に関して、十分なエビデンスが存在するといえなく、この方向での作成は困難と考えられます。

今回の提案：

がん患者の薬物療法を支える視点から、皮膚障害の対策として何らかの指針を早急に示すことを目的に、学会横断的に専門家が集い、現時点での知見をもとに検討した成果を、癌薬物療法の臨床現場に、日本皮膚科学会として基本的な指針として示すということは、癌薬物療法の継続を支える観点から極めて重要と考えます。そこで、今回有志がまとめた別紙-1の皮膚障害対策を、現時点における暫定的治療指針として日本皮膚科学会に承認頂き、学会誌、学会ホームページなどで周知してゆくことを、検討頂きたくお願いする次第です。

私どもは今後も、継続的にコンセンサス会議を開催し、その成果を、皮膚科学会総会、臨床腫瘍学会学術集会はじめ様々な機会をとらえ、積極的に公表してゆく所存です。

敬具

別紙-1:

がん治療における分子標的薬に起因する皮膚障害対策（皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議）

## 1. 痤瘡様皮疹への対応

- ・ステロイド外用
  - 顔：                   ストロング以上が必要
  - 躯幹・四肢：       ベリーストロング～ストロングストが必要
- ・タクロリムス外用
  - 奏功する可能性があるが、エビデンスは十分ではない
- ・ミノマイシン内服
  - 100～200mg/日で開始し、症状軽快に伴い、減量、間欠投与に移行。3ヵ月を目途とする
  - マクロライド系抗菌剤も可
- ・ステロイド内服
  - 皮疹が広範囲であれば、プレドニゾロン 10mg/日 2週間程度の使用を考慮する
- ・抗菌剤外用
  - 軽症例ではステロイド外用に代わる選択肢の1つ
- ・保湿剤外用
  - 有用性は期待されるがエビデンスは不足
- ・洗浄、保護、保湿剤外用などの日常生活の見直しやセルフケアについての介入が有用

## 2. 瘙癢・痒疹への対応

- ・抗ヒスタミン薬を使用するが、エビデンスはない
- ・多くは皮膚乾燥を伴うため保湿剤を使用するが、エビデンスは十分ではない
- ・制吐剤のアプレピタントが有効とする報告がある
- ・痒疹様の皮疹に対しては、ストロングストのステロイド外用を行う
- ・リウマチ様血管炎を思わせる皮疹が出現した場合は、皮膚潰瘍の治療に準じて対応する