

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

重症型扁平苔癬の病態解析及び診断基準・治療指針の確立

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井川 健

平成26年(2014)年 3月

【目 次】

I . 平成 2 5 年度構成員名簿

II . 総括研究報告

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

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) ?

III . 分担研究報告

1. 重症型扁平苔癬診療ガイドライン(案)

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) ?

2. 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

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) ?

3. 扁平苔癬の発症における発汗障害の関与

塩原 哲夫 (杏林大学医学部皮膚科) ?

4. 扁平苔癬の発症機序と原因遺伝子の探索

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) ?

5. 加齢に伴う末梢寛容の破綻と扁平苔癬発症機序の研究

小豆澤宏明 (大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学皮膚学) ?

6. 扁平苔癬と金属アレルギーとの関連の検討

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) ?
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)
佐藤 貴浩 (防衛医科大学校皮膚科)
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)

IV . 研究成果の刊行に関する一覧表

----- ?

V . 班会議プログラム・議事録・抄録

----- ?

厚生労働科学研究費補助金（難治性克服研究事業）

総括研究報告書

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

研究代表者 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、本邦では「皮膚科特定疾患」に認定されており、難治性疾患の一つと認識されてきたが、診断基準、診療ガイドラインが未だなく、適切な段階的な治療がなされているは言い難い状況にある。本研究においては、まず、診断のために必要な疾患の定義、病型分類、治療方針等、診療ガイドラインを策定した。このガイドラインを基本にして、扁平苔癬の標準的な治療法が確立されていくことになると考えられる。また、扁平苔癬、あるいは、日常生活に支障を来たすような広範かつ重症な皮膚病変、爪病変、脱毛、難治性口腔内病変等を呈する重症型扁平苔癬の発症頻度等の実態を、全国大学病院の皮膚科、歯科口腔外科を対象に疫学調査を行った。扁平苔癬は全外来患者の0.18%であり、さらに重症型扁平苔癬はその1割を占めることが明らかとなった。

各個研究においては、扁平苔癬患者における金属パッチテストの陽性率の検討、扁平苔癬治療における保湿剤使用の重要性等の臨床的検討を行った。さらに疾患特異的遺伝子変異の検出を試みた。また、動物モデルを用いた研究では、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が示唆された。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。

最後に、本研究は、皮膚科医師、歯科医師の協力体制のもと、横断的、多角的、包括的に扁平苔癬の病態、発症機序を解析しようとした試みであって、これからも両者の密接な連絡のもと、研究を続けていく体制を作ることができたことは大きな利点であったと思われる。

研究分担者

横関 博雄 東京医科歯科大学皮膚科 教授

片山 一朗 大阪大学皮膚科 教授

塩原 哲夫 杏林大学皮膚科 教授

佐藤 貴浩 防衛医科大学校皮膚科 教授

魚島 勝美 新潟大学口腔健康科学 教授

小豆澤 宏明 大阪大学皮膚科 助教

西澤 綾 東京医科歯科大学皮膚科 講師

研究協力者

三橋 善比古 東京医科大学皮膚科 教授

種井 良二 東京都健康長寿医療センター 部長

濱崎 洋一郎 獨協医科大学皮膚科 准教授

小宮山 一雄 日本大学歯学部病理学講座 教授

神部 芳則 自治医科大学歯科口腔外科学講座 教授

古屋 亜衣子 防衛医科大学校病院皮膚科 助教

常を伴う炎症性皮膚疾患の一つである。脱毛、爪の委縮、脱落といった臨床症状を呈するものもある。また、口腔粘膜にも発症し難治性糜爛を形成するなど、日常生活に支障をきたす難治性のもも含まれている。

扁平苔癬は「皮膚科特定疾患」に指定されているものの、本邦においては、皮膚科のみならず、歯科においても診断基準、治療診療ガイドラインがなく、実際の臨床の場では診断、治療に苦慮することも多い。

本邦における発症頻度は0.1%程度と報告されていることが多いが、上記のように、皮膚、粘膜（特に、口腔内）を侵す疾患であるため、診療科も医科（主に皮膚科）、歯科にわたっており、その全容は明らかではない。さらに、爪病変、脱毛、口腔内難治性糜爛を伴って、日常生活に支障をきたすような重症扁平苔癬の発症頻度等は明らかでない。

従って、本研究では、1)扁平苔癬について、皮膚科医ならびに歯科医にも利用できる診療ガイド

A. 研究目的

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

ラインを作製し、共通した考え方のもとで質の高い診療を提供する。2) 皮膚科および歯科を対象に、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、本邦における現状を把握する。3) マウスモデルを用いて、病態機序の解明に努めることを目的とする。4) 金属パッチテストの結果と扁平苔癬の臨床形態についての調査をするとともに、5) 保湿剤による治療効果を検討し、6) 疾患特異的な遺伝子異常の有無を検討することとした。

B. 研究方法

1) 診療ガイドラインの作成

研究代表者井川をはじめ、研究分担者、研究協力者の皮膚科医師、歯科医師による診療ガイドライン作成委員会を発足させ扁平苔癬診療ガイドラインを作成した。疾患の定義、疫学、病態メカニズム、治療方針などを盛り込んで、特に治療方針についてはEBMを重視して作成することとした。

2) 疫学調査(井川)

全国の国公立大学病院皮膚科 92 施設、ならびに歯科口腔外科 113 施設を対象に扁平苔癬、ならびに重症扁平苔癬についてのアンケート調査を施行した。なお、重症扁平苔癬は以下、のように定義した。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。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。

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。

(倫理面への配慮)

今回の研究には、倫理面への配慮を必要としなかった。

3) 動物モデルを用いた扁平苔癬と胸腺との関連の研究(各個研究:小豆澤、片山)

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。

4) 扁平苔癬と金属アレルギーとの関連の検討(各個研究:横関、佐藤、井川、西澤)

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、加療した扁平苔癬 115 例につき検討した。病変部位と金属パッチテストの結果について検討を行った。

5) 扁平苔癬の発症と発汗の関連を検討する(各個研究:塩原)

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、それを用いて扁平苔癬の病変部、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。

6) 扁平苔癬における疾患特異的遺伝子の検討(各個研究:魚島)

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。

C. 研究結果

1) 診療ガイドラインの作成

診療ガイドライン委員会における討論の結果、扁平苔癬の診断については、「項目いくつ以上で確定診断」などといった診断基準策定は困難な疾患であると判断した。従って、その診断には、以下のような疾患の定義をもってなす、ということにした。

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、痒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。」

また、今回は、扁平苔癬型の蕁疹は除外することとした。さらに、本邦、海外における疫学をまとめ、疾患の分類、鑑別についてまとめた。また、疾患を診断、評価するための検査についても記述した。治療方針については、皮膚や口腔内など、罹患タイプごとに、EBMを重視し、段階的な治療が可能となるように記述した。さらに、個々の治療法について、クリニカルクエスチョン方式に記述した内容を付記した。

以上の診療ガイドラインは現在進行形で内容を検討中である。

2) 疫学調査

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 44.9% (92 施設/205 施設)であった。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」(日皮会誌 2009; 119 (9): 1795-1809.)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、女性の方が多いという結果であった。

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。

重症扁平苔癬患者の 2 割弱に HCV 感染症が認められ、また、3 割弱で金属パッチテストが陽性であった。

注意すべきこととして、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。

最後に、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 (口腔内保清) が重要と考えられていた。

3) 動物モデルを用いた扁平苔癬と胸腺との関連の研究

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。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

4) 扁平苔癬と金属アレルギーとの関連の検討

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。

5) 扁平苔癬の発症と発汗の関連の検討

扁平苔癬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。また、治療として使われるステロイド外用剤は、発汗に関してはそれを阻害する方向に働く可能性を示唆する結果が得られた。それに対して、保湿剤として使われるヘパリン類似物質含有軟膏は、発汗にはよい効果をもち、病変を改善させることがわかった。

6) 扁平苔癬における疾患特異的遺伝子の検討

現在、各標本の遺伝子発現変動を解析中である。

D. 考察

扁平苔癬は、本邦では「皮膚科特定疾患」に認定されている難治性疾患の一つと認識されてきたが、診断基準、診療ガイドラインが未だなく、適切な段階的な治療がなされていなかった。本研究においては、診断のための疾患の定義、病型分類、治療方針等、診療ガイドラインを策定した。これからはこのガイドラインをたたき台にして、さらなる改訂を重ねる事によって、よりよい本疾患の診療が確立されていくと考えられる。また、日常生活に支障を来すような広範かつ重症な皮膚病変、爪病変、脱毛、難治性口腔内病変等を呈する、重症型の扁平疾患の発症頻度等の実態が本邦において初めて明らかになった。このことは重症型の扁平苔癬の予後、特に悪性腫瘍の発生などを評価していく上での重要な資料となると考えられる。

また、本研究においては、扁平苔癬を皮膚科、歯科医師の協力体制のもと、横断的、多角的、包括的に扁平苔癬の病態、発症機序を解析しようとした試みであって、これからも両者の密接な連絡のもと、研究を続けていく体制を作ることができたことは大きな利点であったと思われる。

臨床的な調査に目を移すと、金属パッチテストの陽性率は扁平苔癬患者では比較的高いことが判明した。またパッチテスト陽性と病変部位に関連が見られる結果が得られた。ただし、金属アレルギーが扁平苔癬にどの程度関連するかは議論のあるところである。また、保湿剤を使うことで、発汗機能の改善がみられ、そのことを通して扁平苔癬が改善する可能性が示唆された。動物モデルを用いた研究では、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が示唆された。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. 評価

1) 達成度について

診療ガイドラインの作成については、達成しつつあるところである。疫学調査施行については達成した。動物モデルを用いた病態メカニズムについての研究についても、短期間で、以降の研究の方向性を決めるような結果を得られた。扁平苔癬における金属アレルギーの関与についての臨床研究では議論はあるところではあるが、一定の成果が得られた。また、扁平苔癬と発汗の関連についての研究は、興味あることと考えられ、疾患特異的遺伝子の検索についても重要であると考えられた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究により、本邦における初めての扁平苔癬診

療ガイドラインが作成されることになる。このガイドライン作成委員会には、皮膚科のみならず、歯科医も参加しており、医科、歯科どちらでも本疾患の診療に携わっているものに必ず役立つことと考えられる。また、動物モデルを用いた病態解明の試みにより、将来的に、より副作用の少ない、発症機序に立脚した治療法の選択、開発につながり、本疾患に悩まされる人々の一助になることであろう。

3) 今後の展望について

本研究は、いわゆる本態性の扁平苔癬を対象としたが、今後は、薬剤誘発性と考えられるものや、GVH reaction としての扁平苔癬様反応など、ひろく対象を広げて、その実態を調査する。

4) 研究内容の効率性について

第一回の班会議が2013年6月に執り行われたことを考えると、半年のうちに診療ガイドラインの作成(中途)、全国規模の疫学調査、動物モデルを用いた研究の実施、がなされ、鑑みると、研究は効率的に実施されたと考えられる。

F. 結論

本研究が、扁平苔癬の診療において、本邦で初めて共通した考え方のもとで、診断、治療行われる端緒となったことは、本疾患で苦しむ多くの患者、ならびに臨床の現場でそれら患者と向き合う医師、歯科医師にとって、非常に意義のあるものであったと考えられる。

G. 研究発表

[国内]

口頭発表 1 件
 原著論文による発表 0 件
 それ以外(レビュー等)の発表 2 件

論文発表(主なもの)

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

学会発表(主なもの)

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 一郎 抗 TNF-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

[海外]

口頭発表 2 件
 原著論文による発表 11 件
 それ以外(レビュー等)の発表 0 件
 そのうち主なもの

論文発表(主なもの)

1) 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.

2) 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.

3) Sakaguchi M, Bito 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 dermatosis showing IgA and IgG reactivity with multiple antigens, particularly

- laminin-332. JAMA Dermatol. 2013 Nov;149(11):1308-13.
- 4) Inoue T, Yamaoka T, Murota H, Yokomi A, Tanemura A, Igawa K, Tani M, Katayama I. Effective Oral Psoralen Plus Ultraviolet A Therapy for Digital Ulcers with Revascularization in Systemic Sclerosis. Acta Derm Venereol. 2013 Aug 8.
- 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) 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.
- 7) Hanafusa T, Matsui S, Murota H, Tani M, Igawa K, Katayama I. Increased frequency of skin-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells as a diagnostic indicator of severe atopic dermatitis from cutaneous T cell lymphoma. Clin Exp Immunol. 2013 Jun;172(3):507-12.
- 8) Kataoka N, Satoh T, Hirai A, Saeki K, Yokozeki H. Indomethacin inhibits eosinophil migration to prostaglandin D2 : therapeutic potential of CRTH2 desensitization for eosinophilic pustular folliculitis. Immunology. 2013 Sep;140(1):78-86.
- 9) Kitagaki H, Hiyama H, Kitazawa T, Shiohara T: Psychological stress with long-standing allergic dermatitis causes psychodermatological conditions in mice.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 学会発表 (主なもの)
- 1) Hiroaki Azukizawa, A case of TEN induced by aspirine World SCAR joint meeting Keelung Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan Nov. 15th 2013
- 2) 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 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)
- 1 特許取得 なし
- 2 実用新案登録 なし
- 3 その他 なし

重症型扁平苔癬診療ガイドライン（案）

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糜爛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」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、痒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、瘢痕性類天疱瘡、尋常性天疱瘡等があげられる。

4) 重症扁平苔癬の定義

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。

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、およそ1%の割合で有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 dermatoses, *In Dermatology.* Bologna JL, Jorrizo 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。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。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、Perforin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, Carrozzo 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。痒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 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。

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。有棘細胞癌の発生源地になりうるので注意が必要である。

12) 苔癬型薬疹 (lichenoid drug eruption)

薬剤が原因で LP あるいは LP 様皮疹 (lichenoid eruption) が生じている場合には、苔癬型薬疹とも呼ばれる。

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。最も特徴的な病態は両側頬粘膜に出現するレース状白斑病変であるが、他にも様々病態が現れることから、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、その病態から、(1) 網状・白斑型と (2) 紅斑・びらん型の 2 型に集約できる。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ものがある。また、片側性にしか現れない病変もある。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。

口腔扁平苔癬と同様な組織反応をおこす病変として、1) 金属アレルギー関連病変、2) 薬物アレルギー性 3) 宿主対移植片病 (GVHD) があり、これらをまとめて口腔扁平苔癬様病変 (oral lichenoid lesion) と呼ぶ。口腔扁平苔癬は悪性転化 (癌化) する報告があるが、一方、悪性転化はおこらないとする異論もある。この様な病変では組織学的評価が必要である。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。また口腔扁平苔癬では、カンジダ、ヘルペス、HPV などの感染を伴っているものもあり、多彩な像を示し診断に苦慮することが少なくない。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。口腔扁平苔癬は、癌へ進展する報告がある。また白斑や紅斑性病変には上皮異形成や上皮内癌などが含まれるために、臨床所見に加えて病理組織検査が必須である。口腔内衛生状態が悪く、歯、歯冠修復物および義歯などにプラークが沈着していると粘膜炎の原因となり、口腔扁平苔癬の診断の妨げとなることがある。

1) 網状・白斑型

口腔扁平苔癬の最も特徴的な病変で、周囲からわずかに隆起した白色の線状、点状、斑状、環状の病変が連結して全体としてレース状や網状に見える。白色部は比較的均一な色調を示す。白色病変部の周囲に軽度の発赤やびらんを認めることがあるが、病変の主体は網状・白斑である。また、点状の白色部がおたがいに癒合し丘疹、やや大きな斑、および環状を示すものがある。病理組織学的に、病変は角化の亢進 (錯角化) と T 細胞優位な苔癬反応を特徴とする。上皮境界部の液状変化と浸潤する T 細胞により、上皮基底細胞が破壊され鋸歯状を示す。また、炎症性細胞により産生されるサイトカインにより上皮細胞が増殖し、有棘細胞の軽度の肥厚をみる。このように、同一病変内に破壊と再生 / 増殖の像が混在するので、生検時に採取部位に留意する。 上皮内や上皮下に皮膚と同様に civatte body をみることがある。また、上皮下にメラニンやヘモジデリン沈着をみることがある。

2) 紅斑・びらん型

病変の主たる部分が紅斑としてみられる。しかし、白色病変は病巣のいずれかに存在し、その性状は網状・斑型と同様である。その白色病変の量は様々で症例により異なる。紅斑・びらん型病変は、上皮下の強い液変化あるいは食物の咀嚼などの物理的障害で上皮の一部が剥離したものと考えられる。病理組織学的に、紅斑部は上皮突起が目立たない平坦で菲薄化した上皮におおわれ、鋸歯状病変は明らかでないことが多い。上皮下の苔癬様反応は粘膜下組織まで広がることがあり、しばしば形質細胞やマクロファージが多く含まれ、びらんが高度な症例では好中球浸潤を伴うなど、特徴的な T 細胞優位な浸潤像

がみられない。また上皮の剥離した部分では表層に壊死や細菌塊をみることがある。

4-2-2.鑑別診断すべき病変および類縁病変

口腔粘膜の白色病変はほぼすべてが口腔扁平苔癬の鑑別対象となるが、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) 苔癬様変化を伴った上皮異形成症

口腔扁平苔癬の臨床的像から上皮異形成症を想定することは容易でない。白板症の様に明らかに上皮の肥厚を認める病変は口腔粘膜扁平苔癬から除外し得る。しかし、上皮異形成症や上皮内癌の一部では、口腔扁平苔癬と同様なリンパ球反応を見ることがある。現在のところ、これらの病変が口腔扁平苔癬の経過中に発生したのか、上皮異形成症に対して高度なリンパ球反応が起きたものか区別できない。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異形成症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。

2) 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が慢性病変として、網状・白斑型の口腔扁平苔癬様の病変として現れることは多くない。しかし、広範なびらんを伴うような病変をみることがある。使用薬物を中止して症状の改善することが診断の一助となる。病理組織学的には、リンパ球反応は口腔扁平苔癬と比べると弱く、また深部への拡がりを見るものが多い。さらに、好酸球浸潤や細胞浸潤が血管周囲性みられるような病変は口腔扁平苔癬から除外し得る。

歯科で齲蝕や義歯の治療に用いるレジンモノマーでアレルギーが起こることが知られている。病変は治療直後でなく数日後に発赤や腫脹が現れ、時に口腔扁平苔癬様病変をみることがある。これは硬化が不完全なレジン修復物からモノマーが溶出することによりおこる、接触性粘膜炎で修復物に近接して現れる。

3) 移植片対宿主病

口腔粘膜炎は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。急性GVHDおよび慢性GVHDのいずれにも口腔粘膜炎および口角炎を認め、口腔扁平苔癬様病変と、シェーグレン症候群のような口腔乾燥を伴う唾液腺炎がみられる。特に慢性GVHDでは、過角化を伴った硬化性病変は上皮異形成や上皮内癌との鑑別が必要となる。病理組織学的には口腔扁平苔癬に比べてリンパ球浸潤は軽度ものが多いが、上皮内にアポトーシスを多く認める傾向があり、粘膜炎が重度のものは上皮が剥離して紅斑・びらん型との鑑別が必要である。

4) 金属アレルギー

歯科の金属修復物に関連する金属アレルギーは、頬粘膜や歯肉で金属に近接して病変が現れ、紅斑を囲み環状に網状・白斑病変をみることが多い。原因は溶出した金属イオンと結合したタンパクが、ハプテンとして作用すると考えられるが、メカニズムは充分には明らかでない。溶出しやすい金属としてAg, 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ないことがある。病理組織学的には、金属アレルギーと口腔扁平苔癬を区別することは困難で、特に紅斑・びらん型との鑑別はむずかしい。

(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

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、推奨度C1-C2）、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関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、頭髪、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。

一般的なこととして、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・抗アレルギー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 のステロイド外用剤（効果が不十分な場合に局所注射を試みてもよい）、B-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（B-C1）、免疫抑制剤外用の使用（C1）
-光線療法（NB-UVB、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	B-C1
○クロロキン	C1
○ダブソン	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

-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。

- グリセオフルビン内服 C1
- イトラコナゾール内服 C1
- メトロニダゾール内服 C1
- サリドマイド内服、外用 C1
- ビタミン D 誘導体 (Calcipotriol) 外用 C1
- 漢方薬内服 C1

3) 脱毛 (planopilaris)

- ステロイド外用剤。 B-C1
- 免疫抑制剤含有外用剤を試みてもよい。 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。 B-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
- クロロキン C1
- ステロイド B-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

-evidence level が最も高い治療法は、ステロイド全身投与 (筋注) であるが、安全性などを考慮したうえで、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 B-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-C1
- 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。

- セファランチン®（30-60mg/日） C1
- 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-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。

- MTX C1
- Hydroxychloroquine C1
- レチノイド 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

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。Ujiiie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 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 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（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)

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。

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、女性の方が多いという結果であった。

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%）。

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。

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。

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。

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。

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。

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 グリセオフルピン内服
- 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变化を一部の汗管・汗腺に認めた。同様の变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えると考えられた。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⁺ 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 Gondhalekar¹, M. C. Shashikanth, Jiji George, S.H.Thippeswamy, Abhilasha Shukla¹. 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- 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、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 γ 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複製し、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 細胞の機能が徐々に破綻することで、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参与しているのかは、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 一郎 抗 TNF- α 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に受診、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

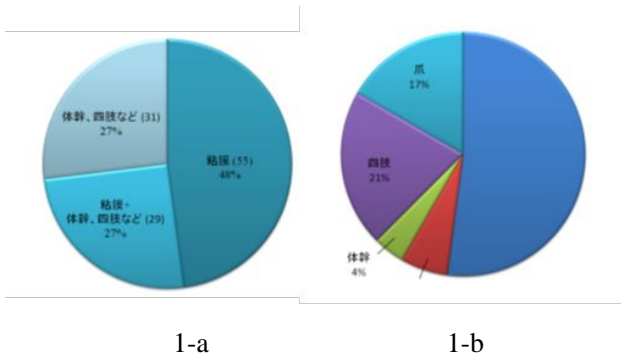


Figure 1. 扁平苔癬患者 115 名の病変部位(a)および病変の頻度(b)

図 2

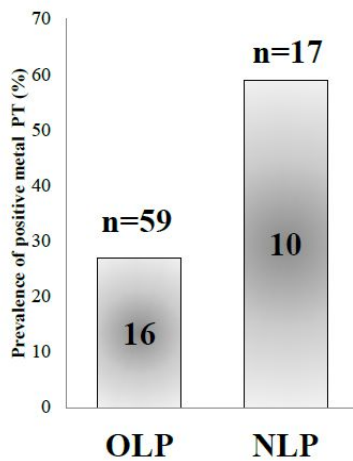


表 1

金属パッチテスト陽性患者					OLP: 粘膜炎扁平苔癬 NLP: 爪扁平苔癬
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	68 / 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. Acrosyringial 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, Bito 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 Dermatositis 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 D2 : 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 eddects 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 D2 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 D2 and E2 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 D2 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.

- 3) 横関 博雄、接触皮膚炎診療ガイドラインダイジェスト、最新の疾患別治療マニュアル、19-20、2012
- 4) 佐藤 貴浩、横関 博雄、片山 一朗、室田 浩之、新樹、朴 紀央、椛島 健治、中溝 聡、高森 建二、塩原 哲夫、三橋 善比古、森田 栄伸、日本皮膚科学会ガイドライン 慢性痒疹診療ガイドライン： Source：日本皮膚科学会雑誌 122： 1-16、2012.
- 5) 横関 博雄、最新の膠原病診療-そのパラダイムシフト】ステロイド外用薬の使い方と留意点、日本医師会雑誌：140、2331-2335、2012.
- 6) 横関博雄：皮膚アレルギー疾患における核酸医薬療法、Jpn J Clin Immunol,35(2)107-111,2012
- 7) 加藤恒平、田中智子、佐藤貴浩、横関博雄：【アトピー性皮膚炎-2012】アトピー性皮膚炎の患者に発症した減汗性コリン性蕁麻疹、皮膚病診療 34:33-36, 2012
- 8) 春山興右、高橋英至、上田暢彦、佐藤貴浩、横関博雄：エビによる食物依存性運動誘発アナフィラキシーの1例、臨床皮膚科 66:19-23, 2012
- 9) 藤本智子、宗次太吉、横関博雄、菅野範英、吉岡洋：原発性局所多汗症術後代償性発汗のアンケート集計結果、発汗学 19:36-39, 2012

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	438-444	2013
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	503-507	2013
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.	133(11)	2555-65	2013
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.	30(10)	2664-74	2013
Sakaguchi M, Bito 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 dermatosis showing IgA and IgG reactivity with multiple antigens, particularly laminin-332.	JAMA Dermatol.	149(11)	1308-13.	2013
Inoue T, Yamaoka T, Murota H, Yokomi A, Tanemura A, Igawa K, Tani M, Katayama I.	Effective Oral Psoralen Plus Ultraviolet A Therapy for Digital Ulcers with Revascularization in Systemic Sclerosis.	Acta Derm Venereol.			2013
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.	149(1):	1-10.	2013
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.	133(9)	2161-9.	2013

Hanafusa T, Matsui S, Murota H, Tani M, Igawa K, Katayama I.	Increased frequency of skin-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells as a diagnostic indicator of severe atopic dermatitis from cutaneous T cell lymphoma.	Clin Exp Immunol.	172(3)	507-12.	2013
Kataoka N, Satoh T, Hirai A, Saeki K, Yokozei H.	Indomethacin inhibits eosinophil migration to prostaglandin D2 : therapeutic potential of CRTH2 desensitization for eosinophilic pustular folliculitis.	Immunology.	140(1):	78-86.	2013
Kitagaki H, Hiyama H, Kitazawa T, Shiohara T.	Psychological stress with long-standing allergic dermatitis causes psychodermatological conditions in mice.	J Invest Dermatol.			2014
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
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