硬化性萎縮性苔癬診療ガイドライン 2026（第 2 版）

硬化性萎縮性苔癬診療ガイドライン策定委員会
浅野善英[1]　茂木精一郎[2]　住田隼一[3]　長谷川稔[4]　松下貴史[5]　沖山奈緒子[6]
山口由衣[7]　藤本　学[8]　神人正寿[9]　植田郁子[8]　山本俊幸[10]　内山明彦[2]
久住　藍[3]

目　次

第 1 章　硬化性萎縮性苔癬診療ガイドライン 2026（第 2 版）について ―― 1883
第 2 章　硬化性萎縮性苔癬の診療概要 ―― 1885
第 3 章　クリニカルクエスチョン（CQ）と推奨 ―― 1887
CQ1　硬化性萎縮性苔癬に副腎皮質ステロイド外用薬は有用か？ ―― 1887
CQ2　硬化性萎縮性苔癬にタクロリムス外用薬は有用か？ ―― 1888
CQ3　硬化性萎縮性苔癬にグルココルチコイドや免疫抑制薬の全身投与は有用か？ ―― 1889
CQ4　硬化性萎縮性苔癬に光線療法は有用か？ ―― 1891
CQ5　硬化性萎縮性苔癬に外科的治療は有用か？ ―― 1892
CQ6　硬化性萎縮性苔癬に対してその他の有用な治療はあるか？ ―― 1894
CQ7　硬化性萎縮性苔癬に伴う瘙痒感や痛みに対して有用な治療はあるか？ ―― 1895

第 1 章　硬化性萎縮性苔癬診療ガイドライン 2026（第 2 版）について

1．背景と目的

硬化性萎縮性苔癬（lichen sclerosus et atrophicus）は，主として外陰部・肛囲をはじめとする皮膚および粘膜に生じる慢性炎症性疾患であり，白色調の萎縮性変化や硬化性病変を特徴とする．女性に多い疾患であるが，男性や小児にも発症しうる．自覚症状としては瘙痒，疼痛，灼熱感などを呈することが多く，進行例では瘢痕形成や形態変化，排尿・性交障害など，日常生活や QOL に重大な影響を及ぼす場合がある．そのため，早期診断，適切な治療介入および長期的な疾患管理が重要となる疾患である．

本邦では 2016 年に日本皮膚科学会より「硬化性萎縮性苔癬 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン（第 1 版）」が公表され，実臨床における標準的診療の指針として活用されてきた．その後約 10 年の間に，本疾患の病態理解の進展，診断および鑑別診断に関する知見の整理，薬物療法を中心とした治療戦略や長期管理に関する新たなエビデンスが国内外で蓄積されてきた．また，再燃や慢性経過への対応，悪性腫瘍発生リスクを含めた長期フォローアップの重要性についても，改めて認識されるようになっている．

このような状況を踏まえ，厚生労働省難治性疾患政策研究事業の研究者およびその協力者で構成される「硬化性萎縮性苔癬診療ガイドライン策定委員会」により改訂作業が行われ，本改訂版を作成するに至った．本ガイドラインは，現時点におけるエビデンスと専門家の合意に基づき，硬化性萎縮性苔癬の診療に携わる医師・医療従事者が，日常診療において適切な意思決定を行うための指針を示すことを目的としている．

2．本診療ガイドラインの位置付け

本診療ガイドラインは，evidence-based medicine（EBM）の観点から，硬化性萎縮性苔癬の診断，治療および長期管理に関する考え方の目安を示すものである．しかしながら，本疾患は発症年齢，病変部位，重症度，症状の程度，治療反応性などに個人差が大きく，すべての患者に一律に適用可能な治療方針が存在する

1）東北大学大学院医学系研究科皮膚科学分野
2）群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学
3）東京大学大学院医学系研究科皮膚科学
4）福井大学医学部皮膚科学
5）金沢大学大学院医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学
6）東京科学大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野
7）横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学
8）大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学教室
9）和歌山県立医科大学医学部皮膚科学
10）福島県立医科大学医学部皮膚科学講座

わけではない．したがって，本ガイドラインは臨床現場における意思決定を支援するための参考資料として位置付けられるものであり，最終的な診療方針は，主治医が個々の患者の病態，生活背景，価値観および治療に対する希望を十分に考慮したうえで，患者と協働して決定されるべきである．

3．ガイドライン作成体制と策定の経緯

本診療ガイドラインは，厚生労働省難治性疾患政策研究事業（強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究，課題番号 23FC1018）の一環として策定された．策定委員会は，同研究事業に参画する研究者およびその協力者により構成され，委員はすべて日本皮膚科学会会員である．策定にあたっては，硬化性萎縮性苔癬に関する国内外の文献を精査し，診断，鑑別診断，治療および長期管理に関する Clinical Question（CQ）を設定した．各委員は担当領域について文献を体系的に収集・評価し，推奨文案を作成した．これらの原案は，策定委員会における複数回の討議を経て統合され，委員会としての合意形成を図った．

4．エビデンスの収集と推奨決定の基本方針

本ガイドラインの作成にあたっては，Minds 診療ガイドライン作成マニュアルを参考に，可能な限り体系的な文献検索とエビデンス評価を行った．各 CQ のシステマティックレビューチームが Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 の手順に従い予備検索を行い，検索は日本医学図書館協会に依頼した．

・使用したデータベース：PubMed

・検索期間：1966 年 1 月 1 日～2023 年 12 月 31 日

なお，文献検索期間終了後に公表された文献であっても，ガイドライン作成過程において委員会が臨床上重要と判断したものについては，必要に応じてハンドサーチにより追加した．

ただし，硬化性萎縮性苔癬は比較的稀な疾患であり，ランダム化比較試験など高いエビデンスレベルの研究が限られているという特性を有する．そのため，本ガイドラインでは，得られたエビデンスの確実性を評価するとともに，臨床的妥当性，実行可能性，本邦の医療体制を総合的に考慮し，委員会の合意に基づいて推奨を決定した．

推奨の最終決定にあたっては，委員会内での討議に加え，すべての CQ について修正 Delphi 法に準じた無記名独立投票を行い，合意の程度を定量化した．投票は 9 段階（1＝強く不同意，9＝強く同意）で実施し，各推奨案について得点の中央値ならびに第 1 四分位（Q1）・第 3 四分位（Q3）を算出した．合意形成の判定は，原則として中央値が 7 以上を「同意（採択）」，中央値が 1～3 を「不同意（不採択）」，中央値が 4～6 を「判断保留」とし，判断保留の場合は文言修正のうえで再討議・再投票を行った．合意度の表記は「中央値［Q1～Q3］」を基本とし，例えば中央値 8，Q1＝7，Q3＝9 の場合は「合意度 8［7～9］」と記載した．なお，Q1 と Q3 が同値となる場合（Q1＝Q3）には四分位範囲が 0 であり，得点の散らばりがほとんどない（少なくとも中位域の散らばりがない）ことを示す．

推奨は，各 CQ に対して「推奨度」と「エビデンスレベル」の 2 軸で示しており，それぞれの定義は以下の通りである．

推奨度は，治療・介入の実施をどの程度強く勧めるかを示し，以下の 2 段階で分類される：

・1：推奨する

→十分なメリットがあり，ほとんどの状況で適用されると考えられる介入．患者の多くにとって利益が不利益を明らかに上回ると判断される．

・2：提案する（弱い推奨）

→メリットがあると考えられるが，患者の価値観，背景，臨床状況によって判断が分かれる可能性がある介入．実施の可否は個別に判断する必要がある．

推奨度の決定は，エビデンスの確実性に加え，介入の利益と不利益のバランス，患者の価値・選好，実行可能性，本邦の医療体制などを総合的に考慮して行われる．

エビデンスレベルは，推奨の根拠となる科学的情報の信頼性を示す指標であり，以下の 4 段階に分類される：

・A：効果の推定値に強く確信がある

→質の高いランダム化比較試験やメタアナリシスに基づく．

・B：効果の推定値に中程度の確信がある

→限定的なランダム化比較試験または質の高い観察研究などに基づく．

・C：効果の推定値に対する確信は限定的である

→症例集積研究，非比較研究，質の低い観察研究などに基づく．

・D：効果の推定値にほとんど確信がない

→症例報告，専門家の意見，間接的証拠など，科学的根拠が乏しいものに基づく．

例：

・「患者 P に対して治療 I を行うことを推奨する（1A）」＝強い推奨，強い根拠に基づく．

・「患者 P に対して治療 I を行うことを提案する（2C）」＝弱い推奨，限定的な根拠に基づく．

このように，推奨の強さ（1 または 2）とエビデンスレベル（A〜D）を組み合わせて表記することにより，推奨の実施の妥当性と，その裏付けとなる根拠の信頼性を明示した．なお，この分類は「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル」および GRADE（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation）アプローチを参考にした．

5．利益相反（Conflict of Interest：COI）

本診療ガイドラインの策定にあたり，策定委員は，各委員が所属する施設の利益相反管理基準および日本医学会が示す「COI 管理ガイドライン」ならびに「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」に基づき，就任時およびガイドライン公表時に，過去 3 年間に遡った利益相反の自己申告を行った．利益相反が推奨内容に影響を及ぼすことのないよう，推奨の決定は策定委員全体での合議を基本とし，特定の CQ に関連する利益相反を有する委員は，必要に応じて当該事項の審議や投票を棄権することとした．

6．免責事項

本診療ガイドラインは，硬化性萎縮性苔癬の診療に携わる臨床医の視点から，作成時点で入手可能な科学的知見に基づいて策定されたものである．今後の研究の進展により，記載内容の一部が変更される可能性がある．本ガイドラインは，医師の裁量権を制限したり，特定の治療法を強制したりするものではない．また，本ガイドラインに記載された内容が実施されなかったことをもって，診療にあたる医師の責任を問う根拠となるものでもない．本ガイドラインを医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは，本来の目的から逸脱するものである．

7．公開および改訂

本診療ガイドラインは，日本皮膚科学会の承認を経て公表され，日本皮膚科学会雑誌および学会ウェブサイトを通じて広く公開される予定である．今後も新たなエビデンスの蓄積や診療環境の変化を踏まえ，適切な時期に改訂を行うことを想定している．

第 2 章　硬化性萎縮性苔癬の診療概要

1．病名について

本疾患は，皮膚科領域では Hallopeau によって 1887 年に「lichen sclerosus et atrophicus；LSA」として初めて報告された．泌尿器科領域で男性の外陰部に生じたものは「balanitis xerotica obliterans」[1]，婦人科領域で女性の外陰部にみられるものは「kraurosis vulvae」[2]や「hypoplastic dystrophy」[3]などと呼ばれ，現在でも「lichen sclerosus et atrophicus」と同義として使用される．また，必ずしも萎縮性でなく，肥厚した症例もみられることから，1976 年に Friedrich らは，lichen sclerosus et atrophicus から lichen sclerosus への病名の変更を提唱した[4]．その後，国際的にはこの病名が最も使用されるようになってきている．これに伴い，本邦でも近年は硬化性苔癬（lichen sclerosus）と呼ばれることも多いが，本研究班では，硬化性萎縮性苔癬の病名が以前より使用されており，この病名を使用する．

2．臨床所見について

ほとんどの症例で外陰部に生じるが，外陰部外の症例も存在する．359 症例の硬化性萎縮性苔癬の検討で，男女比は 1：10 であったとの報告があり，女性に多い[5]．一般的な婦人科医での後方視的な検討では，1,675 名中 1.7％に本症がみられたとの報告[6]がある．また，女性外陰部の硬化性萎縮性苔癬の発症時期には，初経前と閉経後の 2 つのピークがある[7]．男性の場合には，少年期から高齢者までみられるが，30〜50 歳に発症することが多い[8]．最も多くみられる女性外陰部の病変を他の疾患と鑑別する上で重要な臨床所見は，①瘙痒感や痛みを伴う刺激感，②外観上の角化性変化である．性別，発症年齢，部位により臨床所見が多少異なるため，それぞれに分けて以下に記載する．

成人女性の外陰部硬化性萎縮性苔癬

象牙色の丘疹や局面で，浮腫，紫斑，水疱，びらん，潰瘍，出血などを伴うことがある．ケブネル現象がみられることもある．肛門性器部では，萎縮性の白色調の上皮からなる扁平な病変で，性器の周囲や肛門周囲に広がって 8 の字型を示すこともある．扁平苔癬と異なり，膣や子宮頸部などの外陰部の粘膜部位は侵さないが，皮膚粘膜境界部に生じた場合に膣入り口部の狭

窄をきたしうる．経過中に癒痕を生じやすいので，小陰唇の消失や陰核包皮の閉鎖，クリトリスの埋没などを生じうる．女性においては，硬化性萎縮性苔癬の約30% で肛門周囲に病変がみられ，臀部や陰股部へ拡大しうる[9]．自覚症状は通常は瘙痒であり，しばしば強い瘙痒が悩みとなる．また，びらん，亀裂，腟入口の狭窄などが生じた場合には，痛みや性交痛がみられることがある．一方で無症状のこともあり，健診などで気づかれることもある[9]．

女児の外陰部硬化性萎縮性苔癬

成人発症の女性外陰部の硬化性萎縮性苔癬と同様の症状を呈する．しかし，小児の外陰部では出血が目立つことが多く，その場合は性的虐待と間違えられたり，性的虐待によるケブネル現象として生じたり，悪化することもある[10,11]．小児の硬化性萎縮性苔癬15例中10例（66%）に肛門周囲の病変がみられたとする報告もあり，女児も含めて女性の肛門周囲病変の頻度はかなり高い[12]．

成人男性の外陰部硬化性萎縮性苔癬

硬化性萎縮性苔癬の好発部位は，包皮，冠状溝，亀頭部であり，陰茎はまれである．自覚症状としては，包皮が締め付けられる感じで，それに伴って包茎が生じうる[9]．また，勃起障害や勃起時の痛みを誘発する．成人の包茎において，11～30% に硬化性萎縮性苔癬がみられるとの報告もある[13,14]．他に排尿異常のみられることがあるが，痒みが主症状ということは少ない．女性と異なり肛囲の病変は稀である．また，尿道から近位に病変が及ぶことがある[15]．

男児の外陰部硬化性萎縮性苔癬

通常は包皮で，多くは包茎を呈する．包茎の小児の14～100% に硬化性萎縮性苔癬が認められる[16~18]．肛門周囲の病変は成人男性と同様に稀である．

外陰部以外の硬化性萎縮性苔癬

成人女性に多く，体幹上半分，腋窩，臀部，大腿外側が好発部位である．典型的な皮疹は，象牙色の局面で，外陰部と同様に出血を伴いうる．ケブネル現象はよく認められ，外的刺激部位に生じる傾向がある．限局性強皮症との鑑別が問題になるが，本症では皮膚表面に角化性変化がみられ，瘙痒や痛みのみられることが多い[9]．

3. 生検および病理組織学的所見について

診断確定のための生検は理想的ではあるが，特徴的な臨床所見から多くの場合診断は容易であり，部位等の問題から特に小児では困難なことが多い．鑑別疾患としては，限局性強皮症，扁平苔癬，慢性湿疹，白斑，円板状エリテマトーデス，粘膜類天疱瘡などが挙げられる．本疾患では，病理学的に表皮はさまざまな厚さを呈し，最初は過角化や毛孔角栓を示すが，後に萎縮して表皮突起は平坦化する．その下方の真皮は帯状にヒアリン化しており，同部は無構造で浮腫性である．しばしば同部に血管拡張や血管外への赤血球の漏出がみられる．ヒアリン化部位の下に帯状の細胞浸潤がみられることがあるが，時間とともに疎らになったり部分的になる．蛍光抗体直接法で，特徴的な所見はみられない．表皮が肥厚した病変では，約30% に外陰部の有棘細胞癌が出現するとの報告もあり[13]，悪性腫瘍の合併が疑われる場合には，積極的に生検を行うべきである．なお，British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010 では，(i) 悪性腫瘍の疑いのあるとき，(ii) 十分な治療に反応しないとき，(iii) 外陰部外に病変がみられるとき（限局性強皮症との重複を示唆する），(iv) 色素病変があるとき（異型メラノサイトの除外），(v) 第2選択治療を行うとき，のいずれかの場合に生検を考慮すべきと記載されている[9]．

4. 診断基準と重症度分類について

硬化性萎縮性苔癬の診断基準

以下の三項目をすべて満たす．

1. 性器や肛囲，稀にその他の部位に境界明瞭な白色局面がある．

2. 病理組織学的に，過角化，表皮の萎縮，液状変性，真皮内の浮腫，リンパ球浸潤，膠原線維の硝子様均質化（透明帯）などの所見がみられる．

3. 以下の疾患を除外できる（ただし，合併している場合を除く）．

限局性強皮症，慢性湿疹，尋常性白斑，扁平苔蘚，開口部形質細胞症，悪性腫瘍

硬化性萎縮性苔癬の重症度分類

各点数を合計して2点以上のものを重症とする．

・病変による機能障害あり*　2点
・陰部構造の変形**　1点
・広範な病変***　1点
・潰瘍形成　1点

*排尿障害，性機能障害など．

**女性：陰核包皮の癒合，小陰唇の癒合，または腟前庭の狭小化．男性：陰茎の瘢痕形成または変形．

***性器・会陰部にとどまらず，肛囲や他の部位にも病変あり．

5．予後，経過について

長期に経過を観察した大規模な検討はみられない．15 例の初経前の女児の硬化性萎縮性苔癬にクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏外用による初期治療導入後，9 例（60%）に再発があり，残りの 6 例（40%）はその後に自然寛解したとする報告がある[12]．思春期前に硬化性萎縮性苔癬を生じて受診していた 75 例の女児のうち，21 例が思春期後も病変を有していた[14]．この 21 例中 16 例で症状の軽快がみられたが，11 例は瘙痒などのために間欠的な副腎皮質ステロイド外用を必要とした．ほとんどの症例で病勢の軽快がみられたが，16 例（75%）では病変が残存し，5 例では病変が消失していた．251 例の閉経後の硬化性萎縮性苔癬のデータベースを調べたところ，5 例が小児期の症状の再発であり，外陰部硬化性萎縮性苔癬を有する閉経前の若年成人 12 例中，4 例が小児期の症状の再発であった[14]．上記の報告から，小児発症例では，自然軽快する可能性も少なくないことを診療の際に考慮する．

これまでに，外陰部発症の硬化性萎縮性苔癬に有棘細胞癌が生じることが報告されている．Fistarol らは，有棘細胞癌が生じた報告をまとめており，0.3～33% に発生することを示している[15]．また，Vasconcellos らは，後方視的検討を行い，138 人の女性外陰部硬化性萎縮性苔癬患者のうち 5 人（3.6%）に悪性腫瘍（有棘細胞癌）が生じたことを報告している[16]．悪性腫瘍を生じた患者は 59～72 歳で，ほとんどの症例で痒みを生じていた．有棘細胞癌発症までに 79～104 カ月の経過観察を行っていた．Micheletti らは，後方視的に 976 人の女性の外陰部硬化性萎縮性苔癬について検討した結果，34 人（3.5%）で悪性腫瘍を生じた[17]．悪性化に進行する累積確率は 24 カ月時の 1.2% から 300 カ月時には 36.8% に増加した．

硬化性萎縮性苔癬の内科的治療が悪性腫瘍への進展を予防できるかどうかは定かではない．しかし，既存の長期追跡調査から，早期診断とコンプライアンスに優れた早期治療が，悪性腫瘍の発生率を下げるだけでなく，瘢痕化を防ぐ可能性があることが示唆されている．これらの事項も念頭において，定期的な経過観察が必要である．

第 3 章　クリニカルクエスチョン（CQ）と推奨

［CQ1］硬化性萎縮性苔癬に副腎皮質ステロイド外用薬は有用か？

推奨度	合意度	推奨文
1A	9［8.5～9］	クロベタゾールプロピオン酸エステル外用薬やモメタゾンフランカルボン酸エステル外用薬を推奨する．

背景・目的

硬化性萎縮性苔癬に対する外用療法として，副腎皮質ステロイド外用薬が広く用いられてきた．しかし，副腎皮質ステロイド外用薬のランクや評価方法は統一されておらず，正確な評価が十分に行われていなかった．本 CQ では，副腎皮質ステロイド外用薬の有効性および治療効果について，科学的根拠に基づき検証することを目的とする．

科学的根拠

臨床的または組織学的に診断された硬化性萎縮性苔癬を対象（P）とし balanitis xerotica obliterans や真正包茎など，直接的な関連性が認められない場合はグレードダウンをした．介入（I）には，副腎皮質ステロイド外用薬による治療を設定し，比較対照（C）として，副腎皮質ステロイド以外の外用治療，もしくは異なるランクの副腎皮質ステロイド外用薬と比較した．アウトカム（O）は疾患の改善，自覚症状（痛み・痒み・灼熱感）の改善，および再発の有無とし，文献検索を実施した．非盲検試験はバイアスリスクを考慮しグレードダウンをした．文献検索およびスクリーニングの結果，合計 8 編のランダム化比較試験を採用し，解析を行った[18～25]．

メタアナリシスについては，以下の解析を採用した．2020 年までの 16 編を用いた寛解率と再発率に関する解析[26]，2012 年までの 2 編を用いたクロベタゾールプロピオン酸エステルとプラセボ比較に関する解析[27]，2018 年までの 6 編を用いた硬化性萎縮性苔癬に対する副腎皮質ステロイド外用の有効性による切除不要となる割合の解析を採用した[28]．

クロベタゾールプロピオン酸エステルによる疾患の改善率は，2 つのランダム化比較試験を合算すると 91.3%（42/46 例）であった．また，モメタゾンフラン

カルボン酸エステルとの比較では疾患の改善に有意差は認められなかったが，プラセボ，ピメクロリムス，およびプロゲステロンとの比較では有意な差を示した[19, 21, 22, 24]．クロベタゾールプロピオン酸エステルによる自覚症状（痒み，灼熱感，痛み，性交痛）の改善に関するメタアナリシスでは，プラセボと比較しリスク比 2.85（95% CI 1.45 to 5.61，P＝0.002）であった[19, 27]．また，自覚症状の改善はピメクロリムスおよびモメタゾンフランカルボン酸エステルと同程度であった[21, 24]．一方，プロゲステロンと比較すると改善する傾向がみられた[22]．クロベタゾールプロピオン酸エステル治療後の長期的な外用治療継続に関する効果の検討では，52 週間にわたり Visual Analogue Scale（VAS）スコアを維持し，再発率は 21 名中 2 名（10%）であった．また，モメタゾンフランカルボン酸エステルも同程度の効果を示した[20]．

モメタゾンフランカルボン酸エステルは，balanitis xerotica obliterans に伴う真正包茎に対し，プラセボ（16 名中 0 名，0%）と比較して高い疾患改善効果（17 名中 5 名，29.4%）を示した[23]．また，balanitis xerotica obliterans における包茎の重症度も，プラセボと比較して改善が認められた[23, 27]．さらに，モメタゾンフランカルボン酸エステルによる寛解導入後の週 2 回の外用療法と連日外用の自覚症状に関する比較では，両群間に有意な差は認められなかった[18]．また，モメタゾンフランカルボン酸エステルは，他の外用薬（ビタミン E および冷却クリーム）と比較して症状の再燃を予防する効果を示した[25]．

硬化性萎縮性苔癬に対するネットワークメタアナリシスでは，寛解に関するリスク比はクロベタゾールプロピオン酸エステル 0.86，モメタゾンフランカルボン酸エステル 0.72，タクロリムス 0.85 であった．また，再発に関するリスク比はクロベタゾールプロピオン酸エステル 0.28，モメタゾンフランカルボン酸エステル 0.20，プラセボ 0.62 であった[26]．さらに，硬化性萎縮性苔癬に対する副腎皮質ステロイド外用療法は，89 名中 39 名（34.8%）において切除術を回避できる可能性を示した[28]．

解説

クロベタゾールプロピオン酸エステルは，疾患および自覚症状の改善に関して，プラセボ比較試験において有効性が示されている．また，モメタゾンフランカルボン酸エステルについては，プラセボとの比較試験はないものの，クロベタゾールプロピオン酸エステルとの非劣性が示されている．硬化性萎縮性苔癬は再発率が高いことが課題であるが，クロベタゾールプロピオン酸エステルの継続使用により，疾患および自覚症状の改善が維持されることが示された．また，モメタゾンフランカルボン酸エステルに関しては，寛解導入後の外用療法の頻度を少なくした維持療法の有効性も示されている．バイアスリスクの少ない複数のランダム化比較試験を用いた検討の結果，推奨度は 1A とした．

臨床に用いる際の注意点

一般的に外陰部は副腎皮質ステロイド外用薬の吸収率が高いため，比較的弱いランクの副腎皮質ステロイド外用薬を使用することが推奨されているが，硬化性萎縮性苔癬の場合，外陰部であっても，クロベタゾールプロピオン酸エステルなどのストロンゲストからモメタゾンフランカルボン酸エステルなどのベリーストロングクラスの外用による有用性が数多く報告されており，弱いランクの副腎皮質ステロイド外用薬では効果が乏しい可能性がある．副腎皮質ステロイド外用薬の長期外用による皮膚萎縮や細菌，真菌感染症などの合併症リスクに注意する．

今後の研究の可能性

硬化性萎縮性苔癬における疾患および自覚症状の改善に関して，クロベタゾールプロピオン酸エステルやモメタゾンフランカルボン酸エステルの有用性が示された．しかし，ストロングクラス以下の副腎皮質ステロイド外用薬に関する検討は行われていない．また，寛解導入後の副腎皮質ステロイド外用薬のランクダウンやカルシニューリン阻害薬への切り替えに関する研究は，検索した限りでは存在せず，今後の研究が期待される．

[CQ2] 硬化性萎縮性苔癬にタクロリムス外用薬は有用か？

推奨度	合意度	推奨文
2C	9［9〜9］	タクロリムス外用薬を選択肢の一つとして提案する．

背景・目的

硬化性萎縮性苔癬に対する外用療法として，タクロリムス外用薬を使用した報告がある．しかし，タクロリムス外用薬の評価方法は統一されておらず，正確な評価が十分に行われていなかった．本 CQ では，タクロリムス外用薬の有効性および治療効果，安全性について，科学的根拠に基づき検証することを目的とする．

科学的根拠

臨床的または組織学的に診断された硬化性萎縮性苔癬を対象（P）とし，balanitis xerotica obliterans や真正包茎など，直接的な関連性が認められない場合はグレードダウンをした．介入（I）には，タクロリムス外用薬による治療を設定し，比較対照（C）は，副腎皮質ステロイド外用薬とした．アウトカム（O）は疾患の改善，自覚症状（痛み・痒み・灼熱感）の改善，および再発の有無とし，文献検索を実施した．非盲検試験はバイアスリスクを考慮しグレードダウンをした．文献検索およびスクリーニングの結果，1 編のランダム化比較試験と 3 編のシングルアーム試験，1 編の後ろ向き研究を採用し，解析を行った[29〜33]．

58 例の女性の外陰部硬化性萎縮性苔癬において，3 カ月間にわたって，0.05% のクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏外用と 0.1% タクロリムス軟膏外用の二重盲検ランダム化試験を行ったところ，クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏外用群の方が，臨床所見と症状の消失した症例が有意に多く，クロベタゾールプロピオン酸エステルがタクロリムスより有用と考えられた[30]．また，多施設での 84 症例（女性 49 例，男性 32 例，女児 3 例）の活動性のある 79 例（74 例が外陰部，5 例が外陰部外）に対して，0.1% タクロリムス軟膏を 1 日 2 回外用したところ，24 週の時点で 43% の症例において活動性のある病変が消失した[31]．また，16 例の活動性のある硬化性萎縮性苔癬に 0.1% タクロリムス軟膏を 1 日 2 回外用したところ，5 例で完全奏効が得られた[32]．以前の治療に抵抗性ないし反応に乏しかった 11 例の成人女性の硬化性萎縮性苔癬患者に対して，0.1% タクロリムス軟膏を 1 日 2 回，6 週間外用し，さらに 6 週間かけて減量していったところ，臨床所見の消失した症例は 1 例であった[33]．以上，1 つのランダム化比較試験と 3 つのシングルアーム試験を採用した．また，観察研究において硬化性萎縮性苔癬に対してタクロリムス外用薬を使用し外陰部に有棘細胞癌が発生した症例が報告されている[29]．

解説

タクロリムス外用薬は，疾患および自覚症状の改善に関して，クロベタゾールプロピオン酸エステル外用薬比較試験において，クロベタゾールプロピオン酸エステル外用薬より効果が乏しかった．活動性のある外陰部硬化性萎縮性苔癬に対してタクロリムス外用薬を使用した患者の一部で，臨床所見が消失したことが 3 つのシングルアーム試験において報告されているものの，上記の知見より，硬化性萎縮性苔癬に対して，外用薬として副腎皮質ステロイド外用薬より効果が勝るわけではなく，治療の一つとして提案する．バイアスリスクの低いランダム化比較試験 1 つと複数の準ランダム化比較試験を用いた検討の結果，推奨度は 2C とした．

臨床に用いる際の注意点

外用治療に関しては，疾患や自覚症状の再燃を防ぐ観点から，長期的な治療が必要となることを考慮する．本薬は，長期的な副腎皮質ステロイド外用に伴う皮膚萎縮の合併症リスクはないが，悪性腫瘍が発生したとの報告もあり，より大規模で長期的な安全性の検討が必要である．結節の出現や潰瘍化など，悪性化が疑われる場合には，皮膚生検による組織学的診断を行う．

今後の研究の可能性

硬化性萎縮性苔癬に対する疾患および症状の治癒，改善効果に関しては，タクロリムス外用について，数は少なく対照群がないものの複数の前向き試験で有効性が示唆された．しかしながら，副腎皮質ステロイド（クロベタゾールプロピオン酸エステル）外用の方が優れていることがランダム化比較試験で示され，タクロリムス外用をどのような症例で使用するのが望ましいかについて，今後の研究が望まれる．また悪性腫瘍が発生したとの報告があり，より大規模で長期的な安全性の検討が必要である．

[CQ3] 硬化性萎縮性苔癬にグルココルチコイドや免疫抑制薬の全身投与は有用か？

推奨度	合意度	推奨文
2D	8［8〜9］	シクロスポリンやメトトレキサートを選択肢の一つとして提案する．

背景・目的

硬化性萎縮性苔癬は外陰部に好発するが，まれに外陰部以外にも病変が広がり，広範囲の病変を生じることがある．しかし，これまで全身療法の有効性については十分に検討されてこなかった．本CQでは，グルココルチコイドや免疫抑制薬の全身投与の有効性について，科学的根拠に基づき検証することを目的とする．

科学的根拠

臨床的または組織学的に診断された硬化性萎縮性苔癬を対象（P）とし，介入（I）にはグルココルチコイドおよび免疫抑制薬の全身投与による治療を設定した．比較対照（C）は無治療または無介入とし，アウトカム（O）は疾患の改善および自覚症状（痛み・痒み・灼熱感）の改善とした．文献検索の結果，ランダム化比較試験は存在しなかった．そのため，前向き介入研究，観察研究，症例報告などを含めることとし，前向き介入研究3編，症例集積3編，症例報告3編を対象とした[34~42]．

抗リウマチ薬であるメトトレキサートに関しては，1編の後ろ向き症例集積研究において，75%（21/28例）で疾患の改善効果が示された[37]．また，メトトレキサートとメチルプレドニゾロンパルス療法の併用療法では，1編の後ろ向き症例集積研究において，外陰部病変以外を含む7名の広範囲の硬化性病変に対して改善効果を示した[38]．

JAK1選択的阻害薬であるアブロシチニブに関しては，1編の前向き介入研究において，10名全例で疾患および痒みの改善が認められた[34]．また，JAK1/2選択的阻害薬であるバリシチニブについては，1編の前向き介入研究において，20名全例で疾患の改善および自覚症状の消失が示された[35]．いずれの薬剤も治療前と比較して有意な改善が認められた．Pan JAK阻害薬であるトファシチニブに関しては，1編の1例の症例報告において，投与後4カ月時点で疾患の改善が認められた[40]．

ミコフェノール酸モフェチルに関しては，1編の後ろ向き症例集積研究において，投与後4カ月以内に外陰部病変を含む症例の91%（10/11例）で疾患および自覚症状の改善が認められた[42]．カルシニューリン阻害薬であるシクロスポリンでは，1編の5名を対象にしたオープンラベル前向き研究において，治療後の自覚症状の平均値が低下した[36]．アザチオプリンは1編の1例の症例報告でグルココルチコイドの漸減を可能にする程度の疾患の改善効果を示した[39]．

アンドロゲン系蛋白質同化性ステロイドであるスタノゾロールでは，1編の症例集積において5名全例の疾患の改善効果を示した[41]．

解説

硬化性萎縮性苔癬に対する全身療法は，外陰部のみに生じた症例だけではなく，外陰部以外の病変も有する症例にも使用されていた．メトトレキサートは比較的高い治療効果を示したが，評価の主な対象は陰部外病変を有する患者であった．また，投与量（2.5～17.5 mg/週，中央値10 mg）にばらつきが多く，初期治療後の副作用により28%（6名）が投与を中止した[37]．メチルプレドニゾロンパルス療法とメトトレキサート（15 mg/週）での治療はメトトレキサート単剤よりも高い治療効果が示されたが投与量，評価時期には差があった．またメチルプレドニゾロンパルス療法は毎月繰り返し投与され，合計6回実施された[38]．JAK阻害薬に関しては，2編の前向き介入研究の結果，アブロシチニブ（100 mg/日）は投与後16週時点，バリシチニブ（4 mg/日）は投与後6カ月時点の評価において，全症例で疾患および自覚症状の改善が認められた[34,35]．JAK阻害薬は，他の薬剤と比較して，高いエビデンスレベルで有効性が示された．ミコフェノール酸モフェチルについては外陰部外病変と外陰部病変により投与量が異なるが（投与量の中央値1.5 g），投与後4カ月時点で疾患および自覚症状の改善が認められた[42]．シクロスポリンに関しては，症例数は少ないものの，前向き研究（投与量：初期投与量3～4 mg/kg/日，毎月1 mgずつ減量）が実施されており，投与後3カ月時点での自覚症状（12点満点での評価）は8.8から0.8へと有意に改善した．ただし，統計学的手法の記載がなく，個々の症例のデータも不明な点が多いため，エビデンスレベルを下げた[36]．スタノゾロール（4 mg/日）に関しては，疾患の改善効果が示されたものの，論文の記載情報が不十分であり，エビデンスレベルは他の薬剤と比較してさらに低いと判断された[41]．いずれの薬剤についてもランダム化比較試験での評価はなく，推奨度は2Dとした．

臨床に用いる際の注意点

グルココルチコイドや免疫抑制薬を用いた全身療法は，第一選択薬である副腎皮質ステロイド外用薬で難治の場合，または外陰部以外の病変が多発する症例や広範囲に及ぶ症例に対する治療手段として考慮すべきである．また，全身療法を実施する前には，感染症および悪性腫瘍に関する事前のスクリーニングが必要で

ある．さらに，免疫抑制薬を用いた長期治療を行う場合には，副作用の管理に加え，局所に発生しうる有棘細胞癌にも十分な注意を払う必要がある．

今後の研究の可能性

硬化性萎縮性苔癬に対するグルココルチコイド内服療法や免疫抑制薬に関するランダム化比較試験は存在せず，全身療法に関する標準的な治療は依然として確立されていない．評価対象の多くは外陰部以外の病変を有する患者であったが，メトトレキサートおよびミコフェノール酸モフェチルは，比較的高い治療効果を示した．また，JAK 阻害薬に関しては，アブロシチニブおよびバリシチニブの 2 剤において，前向き介入研究で高い疾患および自覚症状の改善効果が示され，今後の大規模なプラセボ対照二重盲検試験での検討が期待される．いずれの薬剤も投与中止後の再燃に関する評価がなされておらず，今後のさらなる検討が必要である．

[CQ4] 硬化性萎縮性苔癬に光線療法は有用か？

推奨度	合意度	推奨文
2D	8［7.5～9］	UVA や UVB などの光線療法を選択肢の一つとして提案する．

背景・目的

硬化性萎縮性苔癬に対する光線療法はしばしば行われてきた．しかし疾患自体の治療や自覚症状などを含めた光線治療の有効性については十分に検討されてこなかった．本 CQ では硬化性萎縮性苔癬に対する光線治療の有効性について，科学的根拠に基づき検証することを目的とする．

科学的根拠

PubMed から文献検索して得られた 131 文献を 1 次スクリーニングで採用した．2 次スクリーニングに採用されたのは 6 文献であり，2 次スクリーニングの結果，硬化性萎縮性苔癬に対する光線治療の有効性について定められた PICO を満たす 1 つのランダム化比較試験と 2 つのシングルアーム試験，1 つの観察研究と 1 つの症例報告を採用した．対象（P）は臨床ないしは組織学的に診断された硬化性萎縮性苔癬とした．アウトカム（O）については「疾患の改善」，「自覚症状（痛み・痒み）」，「再発の有無」を検証した．

UVA については，臨床所見に関しては，30 例の外陰部硬化性萎縮性苔癬において，UVA1 光線療法（50 J/cm^2 を週に 4 回自宅で照射）と 0.05% クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏外用 1 日 1 回の 3 カ月間のランダム化比較試験において，臨床スコアの平均は，UVA1 光線療法が 35.6% の減少，軟膏が 51.4% の減少と，いずれも有意に低下していたが，両群間には有意差がみられなかった[43]．また，外陰部以外の硬化性萎縮性苔癬 10 例の検討で，低用量の UVA1 療法により臨床スコアの平均が有意に改善した[44]．また，最強ランクの副腎皮質ステロイド外用や局注で有意な改善がみられなかった成人の男性 2 例，女性 3 例の難治性外陰部硬化性萎縮性苔癬に UVA1 を照射した検討で，7 例中 5 例で軽快がみられたが，そのうちの 2 例は再燃した[45]．以上，1 つのランダム化比較試験，2 つの前向き介入研究を採用した．

臨床症状に関しては，UVA1 光線療法（50 J/cm^2 を週に 4 回自宅で照射）と 0.05% のクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏外用 1 日 1 回の 3 カ月間のランダム化比較試験において，痒みの VAS スコア，痛みの VAS スコア，Skindex-29 について，軟膏で効果がみられたのに対して，UVA1 療法では有意な効果がみられなかった[43]．以上，1 つのランダム化比較試験を採用した．

PUVA については，臨床所見に関して，副腎皮質ステロイド外用やグルココルチコイド局所注射を含む他の治療で 5 年以上有意な改善がみられなかった外陰肛囲の硬化性萎縮性苔癬の 5 例（成人の男性 2 例，女性 3 例）に PUVA 療法を施行したところ，罹病期間が 20 年以上と最も長かった男性 1 例は不変であったが，男性 1 例と女性 1 例は改善がみられた[46]．以上 1 つの後ろ向き観察研究を採用した．また，Narrow-band UVB については，外陰部外の硬化性萎縮性苔癬の臨床所見と瘙痒が改善したとの症例報告がみられた[47]．

解説

硬化性萎縮性苔癬に対する疾患および症状の治癒，改善効果に関しては，UVA 照射について，数は少なく対照群がないものの複数の前向き試験で有効性が示唆された．しかしながら，副腎皮質ステロイド外用の方が痒みの VAS スコア，痛みの VAS スコア，Skindex-29 の改善に関して優れていることがランダム化比較試験で示されており，副腎皮質ステロイド外用よ

り効果が優れるというエビデンスはない．バイアスリスクの高いランダム化比較試験ないしは観察研究のみであり，全体として推奨度は 2D とした．

臨床に用いる際の注意点

治療前に光線過敏反応の既往および光線過敏を惹起しうる薬剤の内服の有無を確認する．合併症として，過照射による紅斑，灼熱感，疼痛，水疱形成などの急性光線皮膚炎（光毒性反応）に注意し，皮膚反応をみながら照射量を漸増して維持量とする．また，紫外線療法を使用できる施設が限られている．治療中に結節の出現や潰瘍化など，悪性化が疑われる場合には，皮膚生検による組織学的診断を行う．

今後の研究の可能性

UVA をどのような症例で使用するのが望ましいかについて，今後の研究が望まれる．また，副腎皮質ステロイド外用に UVA を併用した場合の治療効果について，臨床試験が期待される．一方，PUVA や UVB に関しては，エビデンスレベルの低い観察研究（PUVA）や症例報告（UVB）があるのみであり，前向き試験，可能であればランダム化比較試験での検討が必要である．

[CQ5] 硬化性萎縮性苔癬に外科的治療は有用か？

推奨度	合意度	推奨文
すべて 2D	9［7.5～9］	陰茎の硬化性萎縮性苔癬に対する包皮切除術や表層切除術を選択肢の一つとして提案する．
	9［8.5～9］	硬化性萎縮性苔癬による尿道閉塞に対する外科的治療を選択肢の一つとして提案する．
	9［8～9］	陰核の硬化性萎縮性苔癬に対する単純縫縮や陰核切除術を行わないことを提案する．
	9［8～9］	液体窒素凍結療法とトリアムシノロン局注を行わないことを提案する．

背景・目的

外陰部や陰茎に生じる硬化性萎縮性苔癬に対する外科的切除療法は悪性腫瘍の合併や尿道口の狭窄に対して行われてきた．しかし，疾患自体の治療や自覚症状などを含めた外科的治療の有効性については十分な検討がなされていない．本 CQ では硬化性萎縮性苔癬に対する外科的治療の有効性について，科学的根拠に基づき検証することを目的とする．

科学的根拠

対象（P）は臨床的もしくは組織学的に診断された硬化性萎縮性苔癬，または balanitis xerotica obliterans，硬化性萎縮性苔癬に伴う合併症（排尿障害，陰核包茎）とした．直接性が乏しいと判断された文献はエビデンスレベルを下げた．アウトカム（O）については，「手術の成功率」，「痒み」，「痛み」，「排尿障害」，「満足度」，「再発率」を検証した．検索範囲内ではランダム化比較試験は 1 編のみであり，前向き介入研究，観察研究，症例報告などを含めることとし，後ろ向き観察研究 12 編を含めた合計 13 編を対象とした[8,48～59]．

また，メタアナリシスについては，以下の解析を採用した．2011 年までの 21 編を用いた 1 期的な口腔粘膜移植術に対する治療に関する解析[60]，および 2022 年までの 15 編を用いた硬化性萎縮性苔癬に伴う尿道狭窄，外尿道口狭窄に対する 1 期的な口腔粘膜移植術に関する解析を採用した[61]．

陰茎の硬化性萎縮性苔癬に対する包皮切除術に関しては，2 つの後ろ向き観察研究における成功率は 45～100% で合算すると 79.6%（43/53 例）であった[8,55]．侵襲的治療におけるランダム化試験の倫理的妥当性を評価する目的として実施された手術療法とトリアムシノロン局注に関する 1 つの非盲検ランダム化試験を採用し，治癒率に関して切除群は 100%（5/5 例），グルココルチコイド局注群は 83.3%（10/12 例）であった[56]．

陰茎の硬化性萎縮性苔癬による外尿道狭窄に対する成功率の検討を行った 1 つの後ろ向き観察研究において，尿道切開術の成功率は 80%（12/15 例），包皮切除＋尿道切開術の成功率は 100%（8/8 例）であった[55]．陰茎の硬化性萎縮性苔癬もしくは balanitis xerotica obliterans による尿道狭窄に対する外科的治療の成功率に関する検討が 2 つの後ろ向き観察研究で行われており，それぞれ合算し 1 期的尿道形成術に関しては 91%（30/33 例），2 期的尿道形成術に関しては 75.8%（22/29 例）であった[50,55]．陰茎の硬化性萎縮性苔癬による尿道球部狭窄に対する外科的治療の成功率に関す

る検討が 1 つの後ろ向き観察研究で行われており，1 期的尿道形成術は 91%（80/88 例），会陰尿道吻合術は 91%（34/47 例）であった[55]．陰茎の硬化性萎縮性苔癬による排尿障害に対する舌粘膜移植を用いた dorsal onlay 法による尿道形成術に関しては，1 つの後ろ向き観察研究において排尿障害の改善率は 88.2%（30/34 例）であった[49]．陰茎の硬化性萎縮性苔癬による尿道狭窄に対する口腔粘膜移植術を用いた尿道形成術に関しては 3 つの後ろ向き観察研究の合算による排尿障害改善の成功率は 88.8%（87/98 例）であった[48, 51, 59]．

陰茎の硬化性萎縮性苔癬による舟状窩狭窄症に対する 1 期的な口腔粘膜移植を併用した“Sliding-T”dorsal inlay 尿道形成術に関しては 1 つの後ろ向き観察研究において排尿障害の改善率は 92.4%（25/27 例）であった[54]．

陰核の硬化性萎縮性苔癬に対する単純切除術もしくは陰核切除に関しては 1 つの後ろ向き観察研究において疼痛の改善率は 85%（28/33 例）であったが 88.2%（14/16 例）で病変が再発し，85%（17/20 例）で性交痛が再燃した[57]．硬化性萎縮性苔癬による陰核包茎に対する癒着部の切開術に関しては 1 つの症例集積において満足度（痒み，痛み）の改善は 100%（8/8 例）であった．ただし術後に副腎皮質ステロイド外用を行っており，単独治療による評価とは言い難い[53]．

陰茎の硬化性萎縮性苔癬に対する表層切除術（切除もしくは植皮）に関しては，1 つの症例集積において満足度（痒み，痛み）の改善は 84%（26/31 例）であった[52]．

硬化性萎縮性苔癬に対する液体窒素とトリアムシノロン局注の治療効果に関しては，1 つの後ろ向き観察研究において治癒率は 36.3%（8/22 名）であった．半数以上で再発があり，効果は一時的であるとされる．また VAS による痒み，痛みについては，いずれも治療前後で有意に改善した[58]．

硬化性萎縮性苔癬に対する 1 期的な口腔粘膜移植術に関するメタアナリシス解析は 2 つあり，Kurtzman らの解析では尿道狭窄に関する術後再発率は 10%（95% CI 6 to 14，P＝0.11）であり，24 カ月以上の観察期間での再発率は 18% に増加したが，陰茎における尿道狭窄のみの評価では再発率は 12%（95% CI 5 to 20，P＝0.02）であった[60]．また Esperto らの解析では硬化性萎縮性苔癬による尿道・外尿道口狭窄を対象とし，平均観察期間 66.5 カ月における無再発期間は，1 期的手法（88%）と 2 期的手法（60%）で差があり，さらに，1 つの非ランダム化コントロール試験では，術後合併症に関して 2 期的手術（40%）より 1 期的手術（8%）の方が低かった[61]．

解説

陰茎の硬化性萎縮性苔癬に対する包皮切除術の侵襲度は他の外科的治療と比較して低く，成功率も 2 つの観察研究において約 8 割と比較的高かった．一方，侵襲的治療におけるランダム化試験の倫理的妥当性を評価する目的として実施された試験では，切除群では当初 9 名の予定であったが 4 名で治療変更を希望した．さらに，硬化性萎縮性苔癬に伴って生じた包茎に対し，包皮切除術を施行しても半数以上で病変が残存することが報告されている[8]．このことからも，まずは副腎皮質ステロイド外用による保存的治療を行い，治療に抵抗性の場合に優先し，外科的治療を考慮すべきである．尿道狭窄については狭窄部位や重症度に応じて術式が選択されていた．いずれも 80〜90% 程度の高い成功率であったが 2 期的手術を必要とした症例は重症度が高く，1 期的な手術と比較し成功率や再発率が低下し合併症が増加した．また，舌や口腔の粘膜を用いた尿道形成術に関する報告では，術式に差はあるものの，排尿障害の改善は陰茎で約 89% であった．陰核の硬化性萎縮性苔癬に対する単純縫縮や陰核切除術については自覚症状の改善は報告されているが，再発率の高さが問題となる．陰核包茎に対する癒着部の切開術や，陰茎部の硬化性萎縮性苔癬に対する表層切除術はいずれも自覚症状の改善は報告されているが，再発率に関する検討は行われていない．液体窒素療法とトリアムシノロン局注療法に関しては，再発率が高く治癒率も低いが，痒みや痛みに関する自覚症状に対する一定の改善効果が示された．外科的治療の性質からコントロール群を用いたランダム化比較試験での評価は困難であり，バイアスリスクの高い観察研究が主であることから，いずれも推奨度は 2D とした．

臨床に用いる際の注意点

外科的切除は自覚症状に関しては一定の改善が得られるものの，再発率が高いことが課題であり，原則として副腎皮質ステロイドなどの外用療法に難治の場合に検討すべきである．特に陰核部の硬化性萎縮性苔癬に対する安易な切除術は避けるべきであるが，陰核包茎に対する癒着解除目的の切開術については，慎重に考慮してもよい．尿道狭窄に対する尿道形成術については，重症度や狭窄部位に応じて術式を選択する必要があり，泌尿器科との連携が必須である．液体窒素凍

結療法やグルココルチコイド局注療法に関しては，短期的な自覚症状の改善は報告されているものの，再発率が高いことから行わないことを提案する．

今後の研究の可能性

硬化性萎縮性苔癬の合併症としての悪性腫瘍を認めた場合の外科的治療の有効性や術式，再建方法については本ガイドラインでは検討しておらず，今後の課題である．また，尿道狭窄に対する尿道形成術に関しては手術の成功率がアウトカムとして用いられているが，近年報告が増加している粘膜移植術を用いた尿道形成術では排尿障害の改善率をアウトカムとしているため術式間の比較は行われていない．さらに，術後の再発率や術後合併症などに関しては，長期的な評価が必要である．

[CQ6] 硬化性萎縮性苔癬に対してその他の有用な治療はあるか？

推奨度	合意度	推奨文
アシトレチン内服；2C	8［7.5～8.5］	アシトレチン内服，CO_2 レーザー，ピメクロリムス外用を選択肢の一つとして提案する．
CO_2 レーザー；2D	7［7～8］	
ピメクロリムス外用；2D	8［7～9］	

背景・目的

硬化性萎縮性苔癬に対して，副腎皮質ステロイド外用・タクロリムス外用・光線療法・外科的治療の他にもさまざまな治療が試みられてきた．しかし疾患自体の治療や自覚症状などを含めたそれらの治療の有効性については十分に検討されてこなかった．本 CQ では硬化性萎縮性苔癬に対するその他の治療の有効性について，科学的根拠に基づき検証することを目的とする．

科学的根拠

PubMed から文献検索して得られた 171 文献を 1 次スクリーニングで採用した．2 次スクリーニングの結果，PICO を満たす 8 文献（ランダム化比較試験 4 文献，メタアナリシス 1 文献，シングルアーム試験 1 文献，症例集積 1 文献，症例報告 1 文献）を採用した．対象（P）は臨床ないしは組織学的に診断された硬化性萎縮性苔癬とした．アウトカム（O）については「疾患の改善」，「自覚症状（痛み・痒み）の改善」，「再発の有無」を検証した．以下に（I）ごとに記載する．

【アシトレチン】

臨床所見に関して，2 つのランダム化比較試験[62, 63]を採用し独自に行った解析で臨床的改善率はアシトレチン 20～30 mg 連日内服 16～20 週後 55 名中 26 名（47.3%）であり，プラセボ群の 40 名中 7 名（17.5%）と比較して有意に高かった．また，臨床症状に関して，1 つのランダム化比較試験[63]で 0 週と 20 週での Total clinical score（①不快感②疼痛③萎縮性所見④角化性所見⑤二次的所見⑥病変の範囲を各 0～3 点で評価した合計値）は，アシトレチン群で 9.39 → 4.55，プラセボ群で 9.25 → 9.31 であり，有意差を認めた．

【フラクショナル CO_2 レーザー】

1 つのランダム化比較試験[64]でフラクショナル CO_2 レーザーとクロベタゾールクリーム外用を比較し，6 カ月後にレーザー群で Skindex-29 スコアの改善が有意に大きかった．また，1 つのランダム化比較試験[65]において，レーザー群ではベースラインからの病理組織学的スケールスコアが 0.20 改善（95% CI －1.1 to 0.80，P＝0.74），sham 群では 0.1 増悪（95% CI －0.90 to 1.0，P＝0.91）した．活性群と偽治療群間の組織病理学スケールスコアの変化は有意差が見られなかった（95% CI －1.14 to 1.06，P＝0.76）．

【ピメクロリムス】

1 つのシングルアーム試験[66]で，重症の外陰部硬化性萎縮性苔癬の成人女性 29 例に対してピメクロリムスクリーム 1% を 1 日 2 回，最長 6 カ月間塗布したところ，ピメクロリムスを外用した 26 人中 11 人（42%）で臨床所見が消退した．

【アダリムマブ】

2 症例を含む 1 つの症例集積[67]で，介入前後の臨床スコア（DLQI：Dermatology Life Quality Index，VQLI：Vulval Quality of Life Index，VLSSI：Vulval Lichen Sclerosus Severity Index）を計測した．1 例目で DLQI 11 → 13，VQLI 31 → 27，VLSSI 17 → 16 と軽度改善し，2 例目では DLQI 21 → 5，VQLI 36 → 11，VLSSI 15 → 9 と改善がみられた．

【デュピルマブ】

1 つの症例報告[68]で，胸部と四肢の硬化性萎縮性苔癬

の 80 歳女性に対して，デュピルマブを投与し，臨床所見の改善が得られた．

解説

アシトレチンについては，2 つのランダム化比較試験で臨床的改善率はプラセボと比較して有意に高かったが，本邦で承認されていない点を考慮する必要がある．バイアスリスクはやや高いが，複数のランダム化比較試験を用いた検討の結果，推奨度は 2C とした．フラクショナル CO_2 レーザーについては，1 つのランダム化比較試験でフラクショナル CO_2 レーザーとクロベタゾールクリーム外用を比較したところ，臨床スコアの改善が有意に大きかったが，盲検化されておらず，バイアスリスクは高い．また，1 つのランダム化比較試験でフラクショナル CO_2 レーザーと sham と比較したところ，病理組織学的スケールスコアは両群とも有意な変化は見られなかった．非盲検ランダム化比較試験であることやバイアスリスクを考慮して推奨度は 2D とした．ピメクロリムスについては，1 つの前向き介入研究で，重症の外陰部硬化性萎縮性苔癬の成人女性 29 例において，42% の症例で臨床所見が消退したが，バイアスリスクが高く，さらに本邦未承認である点にも留意が必要である．バイアスリスクの高い介入試験 1 つを用いた検討の結果，推奨度は 2D とした．アダリムマブについては，2 症例を含む 1 つの症例集積で，2 症例ともに介入前後で臨床スコアが改善した．デュピルマブは，臨床所見が改善したとの症例報告が 1 例あるのみである．

臨床に用いる際の注意点

アシトレチン・ピメクロリムスについては，本邦で未承認である．また，アダリムマブ・デュピルマブの使用については，薬価負担が非常に大きい点も考慮する必要がある．

今後の研究の可能性

アシトレチンとフラクショナル CO_2 レーザーの他は，いずれもランダム化比較試験はなく，エビデンスレベルの低い観察研究が主体であった．生物学的製剤の症例報告・症例集積もあるが，いずれもエビデンスレベルは低く，今後前向き試験，可能であればランダム化比較試験の実施が期待される．

[CQ7] 硬化性萎縮性苔癬に伴う瘙痒感や痛みに対して有用な治療はあるか？

推奨度	合意度	推奨文
1B	8［8〜9］	クロベタゾールプロピオン酸エステル外用薬やモメタゾンフランカルボン酸エステル外用薬を推奨する．
2C	8［7〜8］	プロゲステロン外用薬を選択肢の一つとして提案する．
1C	8［8〜9］	テストステロン外用薬を用いないことを推奨する．
2C	9［8〜9］	タクロリムス外用薬を選択肢の一つとして提案する．
2D	8［7〜9］	シクロスポリンやミコフェノール酸モフェチル，JAK 阻害薬などの全身投与を選択肢の一つとして提案する．
2D	8［7〜8］	陰核部の癒着の切開術を選択肢の一つとして提案する．
2D	9［8〜9］	陰核の単純縫縮や陰核切除，陰茎の表層切除術，液体窒素凍結療法とトリアムシノロン局注療法を行わないことを提案する．
2D	8［7.5〜9］	光線療法や PDT を選択肢の一つとして提案する．

背景・目的

硬化性萎縮性苔癬は外陰部に好発し，局所の痒みや灼熱感，痛みや性交痛などの自覚症状を伴い QOL の低下を生じる．しかし，これまでそれらの自覚症状に対する有効な治療に関しては十分に検討されてこなかったため，本 CQ では，自覚症状に対する有効な治療方法について，科学的根拠に基づき検証することを目的とする．

科学的根拠

臨床的または組織学的に診断された硬化性萎縮性苔癬を対象（P）とし，介入（I）には種々の治療方法（外用，内服および外科的治療）を設定した．比較対照（C）は無治療または無介入とし，アウトカム（O）は自覚症状（痛み，痒み，灼熱感，性交痛）の改善とした．文献検索の結果，11 編のランダム化比較試験，前向き介入試験 4 編，観察研究 8 編と症例集積 4 編を採用し

た[18〜22, 24, 30, 34〜36, 42, 43, 46, 52, 53, 57, 58, 69〜78]．

クロベタゾールプロピオン酸エステル外用に関しては1編のランダム化比較試験で自覚症状（痒み，灼熱感，痛み，性交痛）をプラセボと比較して有意に改善し[19]，それぞれ1編ずつのランダム化比較試験においてピメクロリムスおよびモメタゾンフランカルボン酸エステルとは同程度の効果であった[21, 24]．長期的な外用治療継続に関する自覚症状改善効果の検討では，1編のランダム化比較試験において52週間にわたりVASスコアの改善を維持し，モメタゾンフランカルボン酸エステルも同程度の効果を示した[20]．モメタゾンフランカルボン酸エステルとの比較では，1編のランダム化比較試験で寛解導入，1編のランダム化比較試験で寛解維持に関する評価を行い，いずれも両群で痒み・灼熱感の改善率に有意差はなかった[20, 24]．また，カルシニューリン阻害薬（ピメクロリムス）との比較では，1編のランダム化比較試験で同程度の自覚症状(痒み・灼熱感）の改善を示した[21]．

モメタゾンフランカルボン酸エステル外用に関しては，1編のランダム化比較試験で寛解導入後の連日外用と週2回の外用療法の比較を行い，両者に自覚症状(痒み・痛み）の改善率に有意差はなかった[18]．

ステロイドホルモンの一種であるプロゲステロン外用に関しては，1編のランダム化比較試験で自覚症状(痒み・痛み）の改善に関する評価を行い，クロベタゾールプロピオン酸エステルと比較して弱い改善効果であった[22]．

男性ホルモンであるプロピオン酸テストステロン外用に関しては，1編のランダム化比較試験でプラセボと比較し自覚症状（痒み，痛み，灼熱感）の有意な悪化を示し，他の1編のランダム化比較試験ではプラセボと同程度の自覚症状（痒み，灼熱感，性交痛）の改善効果を示した[71, 77]．ジヒドロテストステロン外用に関しては，1編のランダム化比較試験で自覚症状（痒み，痛み，性交痛）の改善を示さなかった[76]．

カルシニューリン阻害薬であるタクロリムス外用に関しては，1編の前向き介入研究でクロベタゾールプロピオン酸エステルとの比較で自覚症状（痒み，灼熱感）の改善率に有意差はなかったが，クロベタゾールプロピオン酸エステルの方が改善率は高かった[30]．

JAK1選択的阻害薬であるアブロシチニブに関しては，1編の前向き介入研究において全例（10/10例）で痒み症状の改善を示した[34]．JAK1/2選択的阻害薬であるバリシチニブに関しては，1編の前向き介入研究において全例（20/20例）で自覚症状（痒み，痛み）の改善を示した[35]．

免疫抑制薬であるミコフェノール酸モフェチルに関しては，1編の後ろ向き観察研究において91%（10/11例）で自覚症状の改善を示した[42]．カルシニューリン阻害薬であるシクロスポリンに関しては，1編の前向き観察研究において5例の患者における自覚症状（痒み，灼熱感，痛み，性交痛）の重症度スコアの平均値を改善した[36]．

液体窒素凍結療法とトリアムシノロン局注の併用療法に関しては，1編の後ろ向き観察研究で22例の自覚症状の平均スコアを評価し，治療前後で有意に改善した[58]．外科的治療として陰核の硬化性萎縮性苔癬に対する単純切除もしくは陰核切除に関しては，1編の後ろ向き観察研究において87.5%（28/32例）で痛みの改善があったが，85%（17/20例）で症状の再燃がみられた[57]．硬化性萎縮性苔癬による陰核包茎に対する癒着部切開術に関しては，1編の後ろ向き観察研究において100%（8/8例）で自覚症状の改善を示した[53]．陰茎の硬化性萎縮性苔癬に対する表層切除術（切除または植皮）に関しては，1編の後ろ向き観察研究において約84%（26/31例）で自覚症状の改善を示した[52]．

光線療法であるUVA1療法に関しては，1編のランダム化比較試験において痒みの改善効果はなかったが，痛みの改善効果を示した．またクロベタゾールプロピオン酸エステル外用との比較ではその効果は有意に低かった[43]．PUVA療法に関しては，1編の症例集積で80%（4/5例）の症例で痒みの改善を示した[46]．光線力学的療法（photodynamic therapy：PDT）に関しては，1編の後ろ向き観察研究で約半数において自覚症状の改善を示した[70]．またアミノレブリン酸（ALA）との組み合わせによるALA-PDT療法に関しては2編の後ろ向き観察研究の合算において約92%（50/54例）で自覚症状の改善がみられた[69, 78]．

脂肪由来幹細胞の局注療法に関しては，1編の症例集積で5名中全例において症状の改善がみられた[72]．陰核の硬化性萎縮性苔癬に対する混合メチレンブルー化合物の局注療法に関しては，1編の前向き介入研究で64例における治療前後の平均VASスコアが有意に改善した[75]．パルス高周波療法に関しては，1編の症例集積において5名中全例で自覚症状を改善した[73]．TRPM8アゴニストであるイシリンの外用療法に関しては，1編の症例報告でVASスコアの改善がみられた[74]．

解説

硬化性萎縮性苔癬の痒み，痛みに関する副腎皮質ステロイド外用は疾患の改善だけでなく，痒みや痛みに関する改善についても複数のランダム化比較試験で検討され，他の治療と比較してもエビデンスレベルは高い．クロベタゾールプロピオン酸エステルとモメタゾンフランカルボン酸エステルに関するランダム化比較試験の評価の結果，推奨度は 1B とした．またクロベタゾールプロピオン酸エステルはタクロリムスとの比較で有意差はないが，より高い治療効果が示された[30]．他のステロイドホルモン外用について，プロゲステロンはクロベタゾールプロピオン酸エステルと比べ弱い改善効果が示された．バイアスリスクの低いランダム化比較試験 1 つでの評価の結果，推奨度は 2C とした．一方，テストステロンは症状の改善なし，もしくは悪化の報告もあり使用しないことを推奨する[71, 76, 77]．バイアスリスクの高い 2 つのランダム化比較試験の結果を考慮し推奨度は 1C とした．タクロリムスについてはバイアスリスクの低いランダム化比較試験 1 つでの評価の結果，推奨度は 2C とした．

全身療法について，JAK 阻害薬に関しては，2 編のコホート研究の結果，アブロシチニブ（100 mg/日）は投与後 16 週時点，バリシチニブ（4 mg/日）は投与後 6 カ月時点の評価において，全症例で痒み，痛みの改善が認められた[34, 35]．JAK 阻害薬は他の全身療法の薬剤と比較して高いエビデンスレベルでの有効性が示された．ミコフェノール酸モフェチルは外陰部以外の病変と外陰部病変により投与量が異なるが（投与量の中央値 1.5 g），投与後 4 カ月時点で比較的高い自覚症状の改善が認められた[42]．シクロスポリンは少ない症例数における前向き研究（投与量：初期投与量 3〜4 mg/kg/日，毎月 1 mg ずつ減量）において，投与後 3 カ月時点での自覚症状（痒み，灼熱感，痛み，性交痛に関する累積スコアの合計）は 8.8 から 0.8 へと有意に改善した[36]．いずれもランダム化比較試験での検討はなく，推奨度は 2D とした．

液体窒素凍結療法とトリアムシノロン局注の併用療法に関しては，自覚症状は有意に改善したものの，症状の再燃に関する評価は行われていない[58]．陰核の硬化性萎縮性苔癬に対する単純縫縮や陰核切除術については再発率が高いことが問題視される[57]．硬化性萎縮性苔癬による陰核包茎に対する癒着部の切開術に関して，自覚症状の改善効果は高かったが，術後に副腎皮質ステロイド外用を行っている影響は考慮されていない[53]．陰茎の硬化性萎縮性苔癬に対する表層切除術（切除または植皮）も自覚症状の改善効果は高いが症状の再燃に関する評価は行われていない[52]．外科的治療全般に関する評価については，治療効果と侵襲性，再発率を考慮する必要がある．硬化性萎縮性苔癬による陰核包茎についてのみ低侵襲度と高い治療効果を考慮し実施することを提案した．一方，その他の外科的治療については瘙痒感や痛みに対する姑息的治療としては侵襲度が高く，再発性も考慮し行わないことを提案するとした．いずれもランダム化比較試験での評価は行われておらず，推奨度は 2D とした．

光線療法については UVA1 療法で痛みの改善効果が示されたが効果が弱く，痒みは改善しなかった．PUVA 療法は痒みの改善を示したが，いずれもエビデンスレベルは低い[43, 46]．PDT に関しては治療をうけた 182 名のうち症状を有する患者を選出し解析を行い，痒みは 58.9%（99/171 例），痛みは 47.7%（21/44 例），灼熱感は 59.6%（59/99 例）で改善した．単独での治療より ALA-PDT の方が高い改善率を示したが，評価時期や方法は異なるため，単純な比較は困難である[69, 70, 78]．いずれもランダム化比較試験の評価はなく，推奨度は 2D とした．

脂肪由来幹細胞の局注療法で外陰部ジストロフィーを対象とし一部に硬化性萎縮性苔癬が含まれるなど非直接性によるバイアスがあり，さらに個々の症例の評価に留まるなど有効性の評価に関するエビデンスレベルは低い[72]．混合メチレンブルー化合物の局注療法に関しては，64 例と比較的多い症例数を対象とした前向き介入試験が行われており，1 カ月時点での平均 VAS スコアの改善値は 12 カ月時点まで効果が持続する長期的な効果も示された[75]．

臨床に用いる際の注意点

エビデンスレベルが高く，疾患の改善効果も示されている副腎皮質ステロイド外用薬を第一選択として用いるべきである．また症状が改善した場合は副腎皮質ステロイド外用薬の外用頻度を少なくする，またはカルシニューリン阻害薬外用への切り替えなどは考慮してもよい．また，副腎皮質ステロイド治療で難治な場合には切除療法も選択肢として考慮されるが侵襲性の高さや再発率の問題が課題となる．光線療法や PDT については副腎皮質ステロイド外用が難治の場合における補助療法としての使用が考慮される．全身療法に関して，JAK 阻害薬は高い自覚症状の改善を示したが，薬価や副作用に関するスクリーニングが問題となる．

幹細胞治療については安全性や治療効果の検討は十分にされていない．

今後の研究の可能性

高ランクの副腎皮質ステロイド外用薬による痒みや痛みの改善効果はランダム化比較試験で評価されているが，ストロングクラス以下の外用薬についての検討はなく，また長期的な副腎皮質ステロイド外用薬による副作用に関する評価も行われていない．光線療法については，ハンディタイプのエキシマライトを用いた局所治療は日常診療でも可能であり，今後の治療効果に関する検討が期待される．一方で，光線療法の非盲検試験は治療の性質上，実施が難しい．外科的治療については，痒み，痛み，性交痛などQOLの改善につながる結果を示したが，術後の再発に関する評価は少なく一過性の改善に留まる可能性がある．そのため適応症例については侵襲的治療に伴う合併症を含めた安全性と治療効果の持続期間など包括的な検討が求められる．JAK阻害薬に関しては，アブロシチニブとバリシチニブの2種類で，痒みや痛みに対する高い治療効果が確認されており，今後の適応拡大に向けたプラセボ比較を含む臨床試験が期待される．

文 献

1) Wigley JE: Balanitis xerotica obliterans, Proc R Soc Med, 1946; 39: 481–482.
2) Berkeley C, Bonney V: LEUCOPLAKIC VULVITIS AND ITS RELATION TO KRAUROSIS VULVAE AND CARCINOMA VULVAE, Br Med J, 1909; 2: 1739–1744.
3) Kaufman RH: Hyperplastic dystrophy, J Reprod Med, 1976; 17: 137–145.
4) Friedrich EG, Jr.: Lichen sclerosus, J Reprod Med, 1976; 17: 147–154.
5) Wallace HJ, Whimster IW: Vulval atrophy and leukoplasia, Br J Dermatol, 1951; 63: 241–257.
6) Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M: Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice, J Reprod Med, 2005; 50: 477–480.
7) Wallace HJ: Lichen sclerosus et atrophicus, Trans St Johns Hosp Dermatol Soc, 1971; 57: 9–30.
8) Lipscombe TK, Wayte J, Wojnarowska F, Marren P, Luzzi G: A study of clinical and aetiological factors and possible associations of lichen sclerosus in males, Australas J Dermatol, 1997; 38: 132–136.
9) Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH: British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010, Br J Dermatol, 2010; 163: 672–682.
10) Handfield-Jones SE, Hinde FR, Kennedy CT: Lichen sclerosus et atrophicus in children misdiagnosed as sexual abuse, Br Med J (Clin Res Ed), 1987; 294: 1404–1405.
11) Warrington SA, de San Lazaro C: Lichen sclerosus et atrophicus and sexual abuse, Arch Dis Child, 1996; 75: 512–516.
12) Patrizi A, Gurioli C, Medri M, Neri I: Childhood lichen sclerosus: a long-term follow-up, Pediatr Dermatol, 2010; 27: 101–103.
13) Hart WR, Norris HJ, Helwig EB: Relation of lichen sclerosus et atrophicus of the vulva to development of carcinoma, Obstet Gynecol, 1975; 45: 369–377.
14) Powell J, Wojnarowska F: Childhood vulvar lichen sclerosus. The course after puberty. J Reprod Med, 2002; 47: 706–709.
15) Fistarol SK, Itin PH: Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update, Am J Clin Dermatol, 2013; 14: 27–47.
16) Vasconcellos BO, Fialho S, Guimarães I, et al: Study of 138 vulvar lichen sclerosus patients and the malignant risk transformation, Rev Bras Ginecol Obstet, 2024; 46: e–rbgo62.
17) Micheletti L, Preti M, Radici G, et al: Vulvar Lichen Sclerosus and Neoplastic Transformation: A Retrospective Study of 976 Cases, J Low Genit Tract Dis, 2016; 20: 180–183.
18) Borghi A, Corazza M, Minghetti S, Toni G, Virgili A: Continuous vs. tapering application of the potent topical corticosteroid mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results of a randomized trial, Br J Dermatol, 2015; 173: 1381–1386.
19) Bracco GL, Carli P, Sonni L, et al: Clinical and histologic effects of topical treatments of vulval lichen sclerosus, A critical evaluation, J Reprod Med, 1993; 38: 37–40.
20) Corazza M, Borghi A, Minghetti S, Toni G, Virgili A: Clobetasol propionate vs. mometasone furoate in 1-year proactive maintenance therapy of vulvar lichen sclerosus: results from a comparative trial, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016; 30: 956–961.
21) Goldstein AT, Creasey A, Pfau R, Phillips D, Burrows LJ: A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosus, J Am Acad Dermatol, 2011; 64: e99–104.
22) Günthert AR, Limacher A, Beltraminelli H, et al: Efficacy of topical progesterone versus topical clobetasol propionate in patients with vulvar Lichen sclerosus - A double-blind randomized phase II pilot study, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2022; 272: 88–95.
23) Kiss A, Csontai A, Pirót L, Nyirády P, Merksz M, Király L: The response of balanitis xerotica obliterans to local steroid application compared with placebo in children, J Urol, 2001; 165: 219–220.
24) Virgili A, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Corazza M: First randomized trial on clobetasol propionate and mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results of efficacy and tolerability, Br J Dermatol, 2014; 171: 388–396.

25）Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M: Proactive maintenance therapy with a topical corticosteroid for vulvar lichen sclerosus: preliminary results of a randomized study, Br J Dermatol, 2013; 168: 1316–1324.
26）Pergialiotis V, Bellos I, Biliou EC, Varnava P, Mitsopoulou D, Doumouchtsis SK: An arm-based network meta-analysis on treatments for vulvar lichen sclerosus and a call for development of core outcome sets, Am J Obstet Gynecol, 2020; 222: 542–550. e546.
27）Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Lewis F, Wang SH, Wojnarowska F: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on topical interventions for genital lichen sclerosus, J Am Acad Dermatol, 2012; 67: 305–312.
28）Folaranmi SE, Corbett HJ, Losty PD: Does application of topical steroids for lichen sclerosus（balanitis xerotica obliterans）affect the rate of circumcision? A systematic review, J Pediatr Surg, 2018; 53: 2225–2227.
29）Edey K, Bisson D, Kennedy C: Topical tacrolimus in the management of lichen sclerosus, Bjog, 2006; 113: 1482; author reply 1482–1483.
30）Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J: A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosus, J Am Acad Dermatol, 2014; 71: 84–91.
31）Hengge UR, Krause W, Hofmann H, et al: Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosus, Br J Dermatol, 2006; 155: 1021–1028.
32）Kim GW, Park HJ, Kim HS, et al: Topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosus, comparing genital and extragenital involvement, J Dermatol, 2012; 39: 145–150.
33）Virgili A, Lauriola MM, Mantovani L, Corazza M: Vulvar lichen sclerosus: 11 women treated with tacrolimus 0.1% ointment, Acta Derm Venereol, 2007; 87: 69–72.
34）Bao C, Xu Q, Xiao Z, et al: Abrocitinib as a novel treatment for lichen sclerosus, Br J Dermatol, 2023; 189: 136–138.
35）Bao C, Zhao Y, Luo R, et al: Application and Comparison of Dermoscopy and Reflectance Confocal Microscopy in the Target Treatment of Genital Lichen Sclerosus: A Single-Arm Prospective Study, Dermatol Ther（Heidelb）, 2023; 13: 3071–3084.
36）Bulbul Baskan E, Turan H, Tunali S, Toker SC, Saricaoglu H: Open-label trial of cyclosporine for vulvar lichen sclerosus, J Am Acad Dermatol, 2007; 57: 276–278.
37）Cuellar-Barboza A, Bashyam AM, Ghamrawi RI, Aickara D, Feldman SR, Pichardo RO: Methotrexate for the treatment of recalcitrant genital and extragenital lichen sclerosus: A retrospective series, Dermatol Ther, 2020; 33: e13473.
38）Kreuter A, Tigges C, Gaifullina R, Kirschke J, Altmeyer P, Gambichler T: Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate treatment in patients with refractory generalized extragenital lichen sclerosus, Arch Dermatol, 2009; 145: 1303–1308.
39）Leonard N, Biswas A, Hickey S, Bell H: Eosinophilic spongiosis in a case of lichen sclerosus: a marker for superimposed bullous pemphigoid? Histopathology, 2008; 52: 885–887.
40）Liu L, Zhan Y, Shi Y, et al: Bullous lichen sclerosus-generalized morphea overlap syndrome improved by tofacitinib, Dermatol Ther, 2022; 35: e15942.
41）Parsad D, Saini R: Oral stanozolol in lichen sclerosus et atrophicus, J Am Acad Dermatol, 1998; 38: 278–279.
42）Patel PV, Hrin ML, Feldman SR, Pichardo R: Mycophenolate Mofetil for Genital and Extragenital Lichen Sclerosus Et Atrophicus, J Cutan Med Surg, 2023; 27: 654–655.
43）Terras S, Gambichler T, Moritz RK, Stücker M, Kreuter A: UV-A1 phototherapy vs clobetasol propionate, 0.05%, in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a randomized clinical trial, JAMA Dermatol, 2014; 150: 621–627.
44）Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, et al: Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosus: results of a preliminary study, J Am Acad Dermatol, 2002; 46: 251–255.
45）Beattie PE, Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson SH: UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosus, Clin Exp Dermatol, 2006; 31: 343–347.
46）Reichrath J, Reinhold U, Tilgen W: Treatment of genitoanal lesions in inflammatory skin diseases with PUVA cream photochemotherapy: an open pilot study in 12 patients, Dermatology, 2002; 205: 245–248.
47）Colbert RL, Chiang MP, Carlin CS, Fleming M: Progressive extragenital lichen sclerosus successfully treated with narrowband UV-B phototherapy, Arch Dermatol, 2007; 143: 19–20.
48）Acimovic M, Milojevic B, Milosavljevic M, et al: Primary dorsal buccal mucosa graft urethroplasty for anterior urethral strictures in patients with lichen sclerosus, Int Urol Nephrol, 2016; 48: 541–545.
49）Aldaqadossi HA, Eladawy M, Shaker H, Kotb Y, Elgamal S, Azazy S: Dorsal onlay urethroplasty using lingual mucosal grafts for lichen sclerosis anterior urethral strictures repair: Long-term outcomes, Int J Urol, 2020; 27: 320–325.
50）Dubey D, Sehgal A, Srivastava A, Mandhani A, Kapoor R, Kumar A: Buccal mucosal urethroplasty for balanitis xerotica obliterans related urethral strictures: the outcome of 1 and 2-stage techniques, J Urol, 2005; 173: 463–466.
51）Fathi A, Mohamed O, Mahmoud O, et al: Lichen sclerosis-induced long segment anterior urethral stricture: The early outcome of one-stage repair using dorsolateral onlay buccal mucosa graft, Urologia, 2022; 89: 114–119.
52）Garaffa G, Shabbir M, Christopher N, Minhas S, Ralph DJ: The surgical management of lichen sclerosus of the

glans penis: our experience and review of the literature, J Sex Med, 2011; 8: 1246–1253.
53) Goldstein AT, Burrows LJ: Surgical treatment of clitoral phimosis caused by lichen sclerosus, Am J Obstet Gynecol, 2007; 196: 126.e121–124.
54) Hoare D, Fersovich JH, Saavedra A, Rourke KF: Single-Stage Reconstruction of Fossa Navicularis Strictures Using a "Sliding-T" Dorsal Inlay Urethroplasty With Buccal Mucosal Graft, Urology, 2021; 152: 201–202.
55) Kulkarni S, Barbagli G, Kirpekar D, Mirri F, Lazzeri M: Lichen sclerosus of the male genitalia and urethra: surgical options and results in a multicenter international experience with 215 patients, Eur Urol, 2009; 55: 945–954.
56) Lansdale N, Arthur F, Corbett HJ: Circumcision versus preputioplasty for balanitis xerotica obliterans: a randomised controlled feasibility trial, BJU Int, 2021; 128: 759–765.
57) Rangatchew F, Knudsen J, Thomsen MV, Drzewiecki KT: Surgical treatment of disabling conditions caused by anogenital lichen sclerosus in women: An account of surgical procedures and results, including patient satisfaction, benefits, and improvements in health-related quality of life, J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2017; 70: 501–508.
58) Stücker M, Grape J, Bechara FG, Hoffmann K, Altmeyer P: The outcome after cryosurgery and intralesional steroid injection in vulvar lichen sclerosus corresponds to preoperative histopathological findings, Dermatology, 2005; 210: 218–222.
59) Xu YM, Feng C, Sa YL, Fu Q, Zhang J, Xie H: Outcome of 1-stage urethroplasty using oral mucosal grafts for the treatment of urethral strictures associated with genital lichen sclerosus, Urology, 2014; 83: 232–236.
60) Kurtzman JT, Blum R, Brandes SB: One-Stage Buccal Mucosal Graft Urethroplasty for Lichen Sclerosus-Related Urethral Stricture Disease: A Systematic Review and Pooled Proportional Meta-Analysis, J Urol, 2021; 206: 840–853.
61) Esperto F, Verla W, Ploumidis A, et al: What is the role of single-stage oral mucosa graft urethroplasty in the surgical management of lichen sclerosus-related stricture disease in men? A systematic review, World J Urol, 2022; 40: 393–408.
62) Bousema MT, Romppanen U, Geiger JM, et al: Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosus et atrophicus of the vulva: a double-blind, placebo-controlled study, J Am Acad Dermatol, 1994; 30: 225–231.
63) Ioannides D, Lazaridou E, Apalla Z, Sotiriou E, Gregoriou S, Rigopoulos D: Acitretin for severe lichen sclerosus of male genitalia: a randomized, placebo controlled study, J Urol, 2010; 183: 1395–1399.
64) Burkett LS, Siddique M, Zeymo A, et al: Clobetasol Compared With Fractionated Carbon Dioxide Laser for Lichen Sclerosus: A Randomized Controlled Trial, Obstet Gynecol, 2021; 137: 968–978.
65) Mitchell L, Goldstein AT, Heller D, et al: Fractionated Carbon Dioxide Laser for the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus: A Randomized Controlled Trial, Obstet Gynecol, 2021; 137: 979–987.
66) Nissi R, Eriksen H, Risteli J, Niemimaa M: Pimecrolimus cream 1% in the treatment of lichen sclerosus, Gynecol Obstet Invest, 2007; 63: 151–154.
67) Manuelpillai N, Saunders H, Veysey E: Management of severe vulval lichen sclerosus with adalimumab, Australas J Dermatol, 2022; 63: 248–250.
68) Peterson DM, Damsky WE, Vesely MD: Treatment of lichen sclerosus and hypertrophic scars with dupilumab, JAAD Case Rep, 2022; 23: 76–78.
69) Biniszkiewicz T, Olejek A, Kozak-Darmas I, Sieroń A: Therapeutic effects of 5-ALA-induced photodynamic therapy in vulvar lichen sclerosus, Photodiagnosis Photodyn Ther, 2005; 2: 157–160.
70) Bizoń M, Maślińska D, Sawicki W: Influence of Photodynamic Therapy on Lichen Sclerosus with Neoplastic Background, J Clin Med, 2022; 11: 1100.
71) Cattaneo A, Carli P, De Marco A, et al: Testosterone maintenance therapy. Effects on vulvar lichen sclerosus treated with clobetasol propionate, J Reprod Med, 1996; 41: 99–102.
72) Giuseppina Onesti M, Carella S, Ceccarelli S, Marchese C, Scuderi N: The Use of Human Adipose-Derived Stem Cells in the Treatment of Physiological and Pathological Vulvar Dystrophies, Stem Cells Int, 2016; 2016: 2561461.
73) Grönroos M, Liukko P, Rauramo L, Punnonen R: Treatment of vulval epithelial lesions by pulsed high-frequency therapy, Acta Obstet Gynecol Scand, 1979; 58: 187–189.
74) Han JH, Choi HK, Kim SJ: Topical TRPM8 agonist (icilin) relieved vulva pruritus originating from lichen sclerosus et atrophicus, Acta Derm Venereol, 2012; 92: 561–562.
75) Li Y, Shi J, Tan W, Ma Q, Wu X, Gao H: Prospective observational study of the efficacy of mixed methylene blue compound injection for treatment of vulvar non-neoplastic epithelial disorders, Int J Gynaecol Obstet, 2020; 148: 157–161.
76) Paslin D: Treatment of lichen sclerosus with topical dihydrotestosterone, Obstet Gynecol, 1991; 78: 1046–1049.
77) Sideri M, Origoni M, Spinaci L, Ferrari A: Topical testosterone in the treatment of vulvar lichen sclerosus, Int J Gynaecol Obstet, 1994; 46: 53–56.
78) Zhang F, Li D, Shi L, Gu Y, Xu Y: 5-ALA-photodynamic therapy in refractory vulvar lichen sclerosus et atrophicus, Int J Clin Exp Pathol, 2020; 13: 3100–3110.