

## 口腔苔癬様病変 11 例の臨床的・病理組織学的検討

森田 奈那<sup>1,2)</sup>・三邊 正樹<sup>3)</sup>・橋本 和彦<sup>4)</sup>  
 稲田 潤一郎<sup>3)</sup>・秋山 友理恵<sup>3)</sup>・青木 勇介<sup>3)</sup>  
 河野 通良<sup>5)</sup>・高橋 慎一<sup>5)</sup>  
 野村 武史<sup>3)</sup>・松浦 信幸<sup>2)</sup>

## Clinical and histopathological study of 11 cases of oral lichenoid lesions

MORITA Nana<sup>1,2)</sup>・MINABE Masaki<sup>3)</sup>・HASHIMOTO Kazuhiko<sup>4)</sup>  
 INADA Jun-ichirou<sup>3)</sup>・AKIYAMA Yurie<sup>3)</sup>・AOKI Yusuke<sup>3)</sup>  
 KOUNO Michiyoshi<sup>5)</sup>・TAKAHASHI Shin-ichi<sup>5)</sup>  
 NOMURA Takeshi<sup>3)</sup>・MATSUURA Nobuyuki<sup>2)</sup>

**Abstract:** Oral lichenoid lesion (OLL) is a lesion that causes cell-mediated immune tissue reactions, and is very similar to oral lichen planus (OLP). This disease can be distinguished from OLP when the cause is clear. OLL is often caused by dental metals, drugs and diseases such as graft-versus-host disease (GVHD). The clinical and histopathological differences between OLP and OLL are still under debate. In this study, the clinical and histopathological findings of 11 cases of OLL were retrospectively investigated.

The study included 11 patients who visited the outpatient clinic for oral mucosal diseases (joint outpatient clinic for oral surgery and dermatology) at the Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital and were diagnosed with OLL in cooperation with dermatologists between April 2014 and March 2019. The patients included four males and seven females, with an average age of 56.9 years. Lesions were associated with drugs (4 cases), materials (3 cases), GVHD (2 cases), dental material (1 case) and hepatitis C (1 case). OLL lesions were in the buccal mucosa (9 cases), gingiva (8 cases), dorsum of the tongue (8 cases), lip (6 cases) and sublingual surface (6 cases). The clinical classifications were red type (6 cases) and white type (5 cases), with 6 cases including skin symptoms. Lesions were found in 4.7 sites on average.

Histopathological findings were consistent with OLP in 11 cases, and no findings characteristic of OLL were observed.

Immunohistochemical staining for p53 and Ki-67 (carcinogenesis markers) was performed; however, no epithelial positive cell overlay was observed in any of the cases.

<sup>1)</sup> 地方独立行政法人東京都立病院機構東京都立多摩北部  
医療センター 歯科口腔外科  
(主任: 潮田高志医長)

<sup>2)</sup> 東京歯科大学オーラルメディスン・病院歯科学講座  
(主任: 松浦信幸教授)

<sup>3)</sup> 東京歯科大学口腔腫瘍外科学講座  
(主任: 野村武史教授)

<sup>4)</sup> 東京歯科大学市川総合病院臨床検査科病理  
(主任: 佐々木 文教授)

<sup>5)</sup> 東京歯科大学市川総合病院皮膚科  
(主任: 高橋慎一教授)

<sup>1)</sup> Department of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery,  
Tokyo Metropolitan Tama-Hokubu Medical Center, Tokyo  
Metropolitan Health Organization, Local Incorporated  
Administrative Agency (Chief: Dr. USHIODA Takashi)

<sup>2)</sup> Department of Oral Medicine and Hospital Dentistry,  
Tokyo Dental College (Chief: Prof. MATSUURA Nobuyuki)

<sup>3)</sup> Department of Oral Oncology, Oral and Maxillofacial  
Surgery, Tokyo Dental College (Chief: Prof. NOMURA  
Takeshi)

<sup>4)</sup> Department of Pathology and Laboratory Medicine,  
Ichikawa General Hospital, Tokyo Dental College (Chief:  
Prof. SASAKI Aya)

<sup>5)</sup> Department of Dermatology, Ichikawa General Hospital,  
Tokyo Dental College (Chief: Prof. TAKAHASHI Shin-ichi)  
受付日: 2022 年 1 月 19 日  
採択日: 2023 年 1 月 24 日

From this study, it is considered necessary to suspect OLL when (1) symptoms occur in sites relatively rare for OLP, such as the sublingual surface, (2) lesions are observed in many parts of the oral cavity and (3) skin symptoms are present.

**Key words:** oral lichen planus (OLP) (口腔扁平苔癬), oral lichenoid lesion (OLL) (口腔苔癬様病変), oral lichenoid contact lesions (OLCL) (口腔苔癬様接触性病変), oral lichenoid drug reactions (OLDR) (口腔苔癬様薬物反応), oral lichenoid lesions in GVHD (OLL-GVHD) (OLL-GVHDによる口腔苔癬様病変)

## 緒 言

口腔苔癬様病変 (oral lichenoid lesions, 以下 OLL) は口腔扁平苔癬 (oral lichen planus, 以下 OLP) と類似した臨床所見を示し, 細胞性免疫組織反応を起こす病変である。OLL は, 歯科用修復物との接触による口腔苔癬様接触性病変 (oral lichenoid contact lesions, 以下 OLCL), 薬物アレルギー等による口腔苔癬様薬物反応 (oral lichenoid drug reactions, 以下 OLDR), 移植片対宿主反応 (graft-versus-host disease, 以下 GVHD) による口腔苔癬様病変 (oral lichenoid lesions in graft-versus-host disease, 以下 OLL-GVHD) などに分類され, 原因が明らかな場合に OLP と区別される<sup>1, 2)</sup>。一方で, OLP と OLL の臨床的・病理組織学的所見の差異については現在も議論がなされている<sup>3-5)</sup>。

そこで今回われわれは, 東京歯科大学市川総合病院の粘膜疾患外来 (歯科・口腔外科と皮膚科の合同外来) にて原因が明らかとなり, OLL と診断した症例について, 後方視的に臨床・病理組織学的所見に検討したので報告する。

## 対象および方法

### 1. 対象

2014年4月から2019年3月までの5年間に, 東京歯科大学市川総合病院の粘膜疾患外来を受診し, OLL と診断された11例を対象とした。臨床所見と病理組織学検査にて OLP と矛盾のない所見 (上皮脚の延長, 顆粒層の肥厚, 基底層の液状変化, 上皮直下の帯状のリンパ球浸潤等の所見を有すること)<sup>1, 3)</sup> を認め, 医療面接や臨床検査にて原因検索を行い, 原因として考えられた歯科金属や材料, 薬物, 疾患などを除去, 休薬, 治療することで症状が改善したものを OLL と診断した。具体的には, パッチテストにて原因検索を行い, 金属がアレルギーとして疑われた場合, 歯科金属分析にてアレルギーが検出され, 除去にて改善したものを OLCL とした。症状発現前に薬物の内服等があり, 薬物の中止により症状が改善したものを OLDR とし, リンパ球幼若化試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test, 以下 DLST) を参考とした。骨髄移植後に発症し, 臨床・病

理組織学的所見が OLP に類似しているものを OLL-GVHD, C型肝炎の既往がありC型肝炎の治療により症状が変動し, 治療後に病変が軽快したものをC型肝炎による OLL と診断した。

### 2. 調査項目

性別, 年齢, 原因, 部位, 臨床分類型, 病理組織学的所見について検討した。臨床型分類は, 口腔扁平苔癬ワーキンググループ (日本口腔内科学会および日本臨床口腔病理学会共同事業) が推奨する二型に分類 (白色型・紅色型) して検討した<sup>6)</sup>。白色型は網状, 斑状, 丘状などの白色病変が主要な部分を占めるが, その一部や周囲には紅色病変を伴うものとした。紅色型は紅斑, びらん, 潰瘍など紅色病変が主要な部分を占め, その一部や周囲に白色病変を伴うものとした<sup>6)</sup>。部位は Reticular-erythematous-Ulcerative (以下 REU) scoring system<sup>7)</sup> に準じて評価を行った。

病理組織学的所見は, OLP と比較した際の OLL の特徴として報告のある上皮の部分的な錯角化, 部分的な顆粒層の消失, 角化層・顆粒層のシバット小体の存在, 上皮直下の稠密で深部にまで及ぶリンパ組織球浸潤, 上皮結合組織中の好酸球と形質細胞の存在, 血管周囲の細胞浸潤の有無について調査した<sup>5)</sup>。

また治療経過および評価についても REU scoring system<sup>7)</sup> に準じて実施した。

### 3. 倫理規定

本検討は東京歯科大学市川総合病院倫理審査委員会の承認の下に実施した (承認番号: I 20-55)。

## 結 果

### 1. OLL 症例の臨床所見 (表 1)

#### 1) 性別・年齢・OLL の分類 (発症原因)

OLL 11例の性別は, 男性4例, 女性7例, 平均年齢は56.9歳であった。分類は, OLCL が4例, OLDR が4例, OLL-GVHD が2例, その他C型肝炎が関与しているものが1例であった。OLCLの原因はレジンは1例, 金・ニッ



表2 OLL症例の病理組織学的所見の一覧

症例	OLL分類	上皮			上皮下結合組織				
		部分的な 錯角化	部分的な 顆粒層の消失	角化層・顆粒層 のシバット小体	免疫染色 p53 Ki-67	リンパ球 浸潤程度	好酸球の 存在	形質細胞の 存在	血管周囲の 細胞浸潤の集簇
1	OLCL	○	○	×		～1/3	×	×	×
2	OLCL	○	×	×		～1/3	×	×	×
3	OLCL	○	○	×		～1/3	×	×	○
4	OLCL	×	○	×	全症例において	～1/3	×	×	×
5	OLDR	○	×	×	上皮陽性細胞の	～1/3	×	×	×
6	OLDR	×	×	×	重積を	～2/3	×	×	×
7	OLDR	○	○	×	認めなかった	2/3以上	○	○	×
8	OLDR	○	×	×		～1/3	×	×	×
9	OLL-GVHD	○	○	○		～1/3	×	×	×
10	OLL-GVHD	○	○	×		～1/3	×	○	×
11	その他	×	○	×		2/3以上	○	○	○

## 2) 上皮下結合組織の病理組織学的所見

上皮下結合組織所見として、リンパ球浸潤の程度は、上皮下1/3以下は8例(72.7%)、1/3～2/3の浸潤が1例(9.1%)、2/3以上は2例(18.2%)に認めた。好酸球浸潤は2例(18.2%)、形質細胞浸潤は3例(27.3%)に、血管周囲の細胞浸潤の集簇は2例(18.2%)に認められた。

分類別でみると、OLCLではリンパ球浸潤は上皮下1/3以下は4例(100%)であった。好酸球および形質細胞の浸潤は認められず、血管周囲の細胞浸潤の集簇は1例(25%)に認められた。OLDRでは、リンパ球浸潤は上皮下1/3以下は2例(50%)、1/3～2/3が1例(25%)、と2/3以上は1例(25%)で認められた。好酸球浸潤は1例(25%)で、形質細胞浸潤は1例(25%)では認められた。血管周囲の細胞浸潤の集簇は認められなかった。OLL-GVHDでは、リンパ球浸潤は上皮下1/3以下は2例(100%)、1/3～2/3と2/3以上は認めなかった。形質細胞は1例(25%)に認め、好酸球浸潤および血管周囲の細胞浸潤の集簇は認めなかった。C型肝炎に関連したOLLではリンパ球浸潤は上皮下1/3以下と1/3～2/3は認めず、2/3以上は1例(100%)に認めた。好酸球浸潤は1例(100%)、形質細胞は1例(100%)で、血管周囲の細胞浸潤の集簇は1例(100%)で認めた。

## 3) OLLの潜在的悪性化の検討

OLLは臨床的にOLPと比較し悪性化率が高いとの報告がある<sup>8,9)</sup>ため、本検討で対象とした症例について、癌化マーカーとして臨床応用されているp53とKi-67の免疫染色を行った。すべての症例において上皮陽性細胞の重積を認めず、上皮性異形性を示す所見は認められなかった。

## 3. 治療経過および評価(表3)

初診時から、原因として考えられた歯科金属や材料、薬物、疾患、などを除去、休薬、治療するまでの期間は口腔扁平苔癬ワーキンググループ<sup>6)</sup>の推奨する治療に準じ、副腎皮質ステロイド外用を中心とした治療を実施した。初診時平均REUスコアは11.5であった。OLL-GVHDについては初診時から日を置かず生検を実施し診断に至ったため、その2例を除いた残りの症例における原因除去直前のREUスコアは10.6、直後(除去終了後1か月以内)のスコアは10.3であった。それぞれの原因除去直後のスコアと比較し、半分以下になるまでの期間は平均で9.3か月であり、最短で1か月、最長で18か月を必要とした。2020年3月末までに治療終了した症例の最終スコアの平均は1であり、治療期間(治療中の症例については2020年3月末現在)の平均は19.3か月であった。

## 4. 症例提示

### 1) OLCL症例(症例4)

患者は54歳、女性である。2013年夏頃より舌の疼痛を自覚し、近在歯科医院を受診した。2013年11月にカンジダ培養検査および生検が施行された。カンジダ培養検査結果は陰性で、生検結果は潰瘍との診断であり、臨床所見を含め良性粘膜疾患として経過観察となった。その後、症状の改善を認めないため、紹介歯科医を受診後、2014年5月に舌の疼痛を主訴に当科を受診した。既往はとくになかった。

初診時、左側頬粘膜および舌背に白斑を主体とする病変を認めた(写真1A, B)。その他、右側頬粘膜、両側舌縁、舌下面、下唇、下顎肉内に紅斑と白斑の混在病変を認めた。

表 3 OLL 症例の RUE スコアを用いた経過

症 例	REU スコア			原因除去後 スコアが半分 以下になった 期間 (月)	REU スコア		原因除去後からの 期間 (月) (治療中は 2020 年 3 月末現在)	治療中患者の現在の 治療内容
	初診時	原因除去 直前	原因除去 直後		治療終了時 (2020 年 3 月末現在)	2020 年 3 月末現在)		
1	9.5	6	2.5	8	1	24		
2	11.5	11	8.5	12	治療中	36	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル外用	
3	13.5	10.5	7.5	10	治療中	30	タクロリムス外用* ベクロメタゾンプロピオン酸エステル外用	
4	14.5	11.5	13	6	0	17		
5	6	6	6	3	2	3		
6	5.5	5.5	5.5	8	2	9		
7	14	15.5	14	3	0	6		
8	15.5	15.5	15	—	改善傾向であったが、その後受診が途絶えたため評価困難			
9	11.5	OLL-GVHD の診断後		18**	治療中	36	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル外用	
10	16	GVHD の加療開始		1**	1	3		
11	9	13.5	21.5***	24	治療中	29	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル外用	
平均	11.5	10.6	10.3	9.3	1	19.3		

\*：適応外使用のため東京歯科大学市川総合病院の倫理審査委員会の承認を得、同意を得た患者にのみ使用している。

\*\*：初診時スコアの半分の値になった期間とした。

\*\*\*：C 型肝炎の治療終了後を原因除去終了後とした。

左側舌縁部から実施した細胞診は Class II, Negative for intraepithelial lesion or malignancy (以下, NILM) であり、血液検査にて抗核抗体と HCV 抗体は陰性であった。左側頬粘膜から生検を実施したところ、H-E 染色にて上皮基底層の液状変性と上皮直下の帯状のリンパ球浸潤を認め、OLP と矛盾しない所見を認めた (写真 IC, D)。また皮疹を認めたため、皮膚科医により皮膚生検が実施された。皮疹についても扁平苔癬 (lichen planus, 以下 LP) の診断となった (写真 IE, F)。既往も内服薬もなかったため、歯科金属による OLCL の可能性を考慮し、金属パッチテストを実施したところ、水銀が陽性であった。そこで、アマルガム修復物の除去を紹介歯科医に依頼し、口腔内病変についてはデキサメタゾン軟膏の外用を開始した。アマルガム修復物除去 9 か月後、左側頬粘膜、舌背をはじめとする口腔内病変の改善を認めた (写真 IG, H)。12 か月後には自覚症状および皮膚症状も改善した (写真 I I)。その後紹介歯科医にて経過観察されているが、増悪の報告は受けていない。

その後病理組織切片について、p53 と Ki-67 の免疫染色を実施したが、基底層への重積は認められなかった (写真 1 J, K)。

## 2) OLDR 症例 (症例 5)

患者は 55 歳、女性である。2014 年 11 月に口腔内の白色変化および舌下部の疼痛を自覚し、紹介歯科医を受診後に精査目的に当科を受診した。既往には潰瘍性大腸炎があり、

メサラジン、ウルソデオキシコール酸、酪酸菌の内服、インフリキシマブの投与が行われていた。

初診時、右側頬粘膜および舌下面に白斑を主体とする病変を認めた (写真 2A, B)。その他、左側頬粘膜、両側舌縁にも同様な病変を認めたが、明らかな潰瘍形成やびらんは認められなかった。血液検査では、HCV 抗体と抗核抗体価は陰性であった。頬粘膜より生検を実施したところ、H-E 染色にて、上皮直下の帯状のリンパ球浸潤と基底層の液状変性を認め OLP と矛盾のない所見であった (写真 2C, D)。内服薬について DLST を実施した。DLST の結果、それぞれメサラジンが 144%、ウルソデオキシコール酸は 103%、酪酸菌は 182% であり、明らかな陽性を示す内服薬は認められなかった。OLP の好発部位ではない舌下面に口腔内症状を認めたため、OLL を疑い薬歴について再度聴取したところ、口腔内症状の発症 3 か月前よりメサラジンが注腸投与から経口投与に変更となっていることが判明した。消化器内科医と協議し、メサラジンを休薬とした。休薬後すぐに口腔内症状は改善傾向を示し、3 か月後には自覚症状および右側頬粘膜、舌下面を始めとする口腔内病変は改善した (写真 2E, F)。現在は紹介歯科医にて経過観察されているが、増悪の報告は受けてない。

その後病理組織切片について、p53 と Ki-67 の免疫染色を実施したが、陽性細胞の基底層への重積は認められなかった (写真 2G, H)。

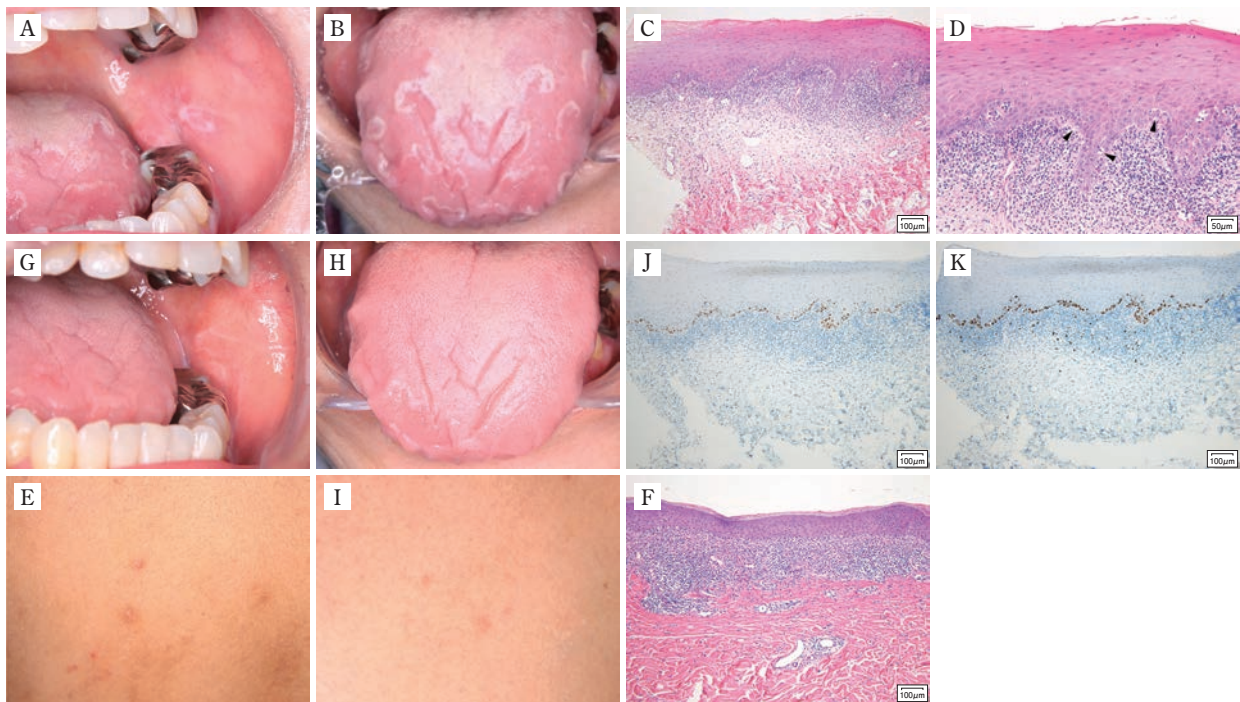


写真1 OLCL症例

- A: 初診時口腔内写真(左側頬粘膜および舌背の一部); 白斑を主体とする病変を認める.  
 B: 初診時口腔内写真(舌背); 白斑を主体とする病変を認める.  
 C: 口腔病理組織像(H-E染色, スケールバー100 $\mu$ m); 上皮直下に帯状リンパ球浸潤を認める.  
 D: 口腔病理組織像(H-E染色, スケールバー50 $\mu$ m); 矢印は基底層の液状変性を示す.  
 E: 皮膚病変写真  
 F: 皮膚病変病理組織像(H-E染色, スケールバー100 $\mu$ m); 皮直下に帯状リンパ球浸潤を認める.  
 G: Hg除去9か月後の口腔内写真(左側頬粘膜および舌背の一部); 白斑の改善を認める.  
 H: Hg除去9か月後の口腔内写真(舌背); 白斑の改善を認める. I: Hg除去9か月後の皮膚写真  
 J: 口腔病理組織の免疫染色像(p53, スケールバー100 $\mu$ m) K: 口腔病理組織の免疫染色像(Ki-67, スケールバー100 $\mu$ m)

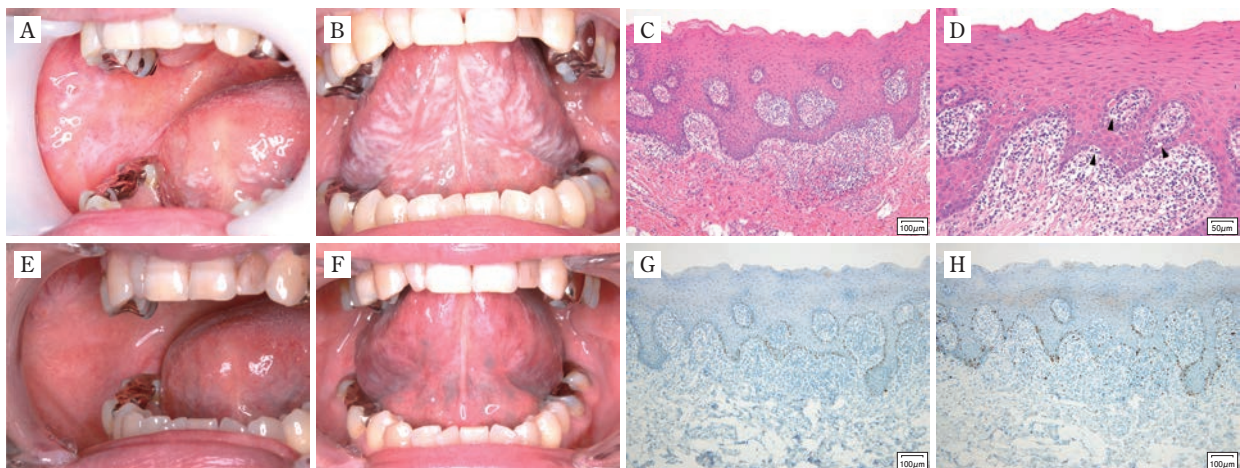


写真2 OLDR症例

- A: 初診時口腔内写真(右側頬粘膜); 白斑を主体とする病変を認める.  
 B: 初診時口腔内写真(舌下面); 白斑を主体とする病変を認める.  
 C: 口腔病理組織像(H-E染色, スケールバー100 $\mu$ m); 上皮直下に帯状リンパ球浸潤を認める.  
 D: 口腔病理組織像(H-E染色, スケールバー50 $\mu$ m); 矢印は基底層の液状変性を示す.  
 E: メサラジン休薬3か月後の口腔内写真(右側頬粘膜); 白斑の改善を認める.  
 F: メサラジン休薬3か月後の口腔内写真(舌下面); 白斑の改善を認める.  
 G: 口腔病理組織の免疫染色像(p53, スケールバー100 $\mu$ m)  
 H: 口腔病理組織の免疫染色像(Ki-67, スケールバー100 $\mu$ m)

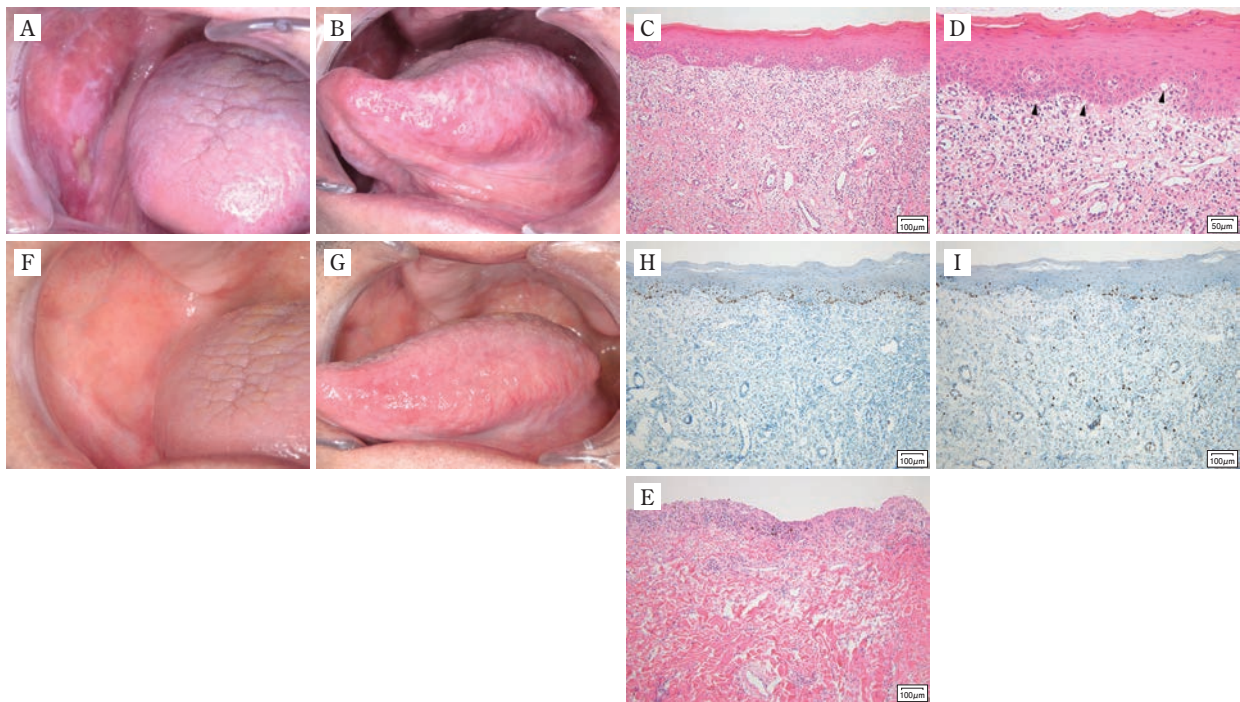


写真3 OLL-GVHD 症例

- A：初診時口腔内写真（右側頬粘膜および舌背の一部）；白色網状の病変を主体とし、一部紅色と潰瘍形成を認める。  
 B：初診時口腔内写真（左側舌縁）；白色網状の病変を認める。  
 C：口腔病理組織像（H-E 染色，スケールバー 100 $\mu$ m）；上皮直下に帯状リンパ球浸潤を認める。  
 D：口腔病理組織像（H-E 染色，スケールバー 50 $\mu$ m）；矢印は基底層の液状変性を示す。  
 E：皮膚病変病理組織像（H-E 染色，スケールバー 100 $\mu$ m）；びらん側に帯状リンパ球浸潤を認める。  
 F：初診 5 か月後の口腔内写真（右側頬粘膜および舌背の一部）；病変および潰瘍の改善を認める。  
 G：初診 5 か月後の口腔内写真（左側舌縁）；白色病変の改善を認める。  
 H：口腔病理組織の免疫染色像（p53，スケールバー 100 $\mu$ m）  
 I：口腔病理組織の免疫染色像（Ki-67，スケールバー 100 $\mu$ m）

### 3) OLL-GVHD 症例 (症例 10)

患者は 53 歳，男性である。2018 年 2 月に白血病疑いで当院血液内科に精査加療目的に入院となり，同年 3 月成人性 T 細胞性白血病の診断下に化学療法（mLSG15 療法：ビンクリスチン，シクロホスファミド，ドキシソルビシン，プレドニゾロン，ラニムスチン，ペンデシン，エトポシド，カルボプラチン，シタラビン，メトトレキサートを併用）を開始した。本人の希望もあり 2018 年 7 月に骨髄移植を他院にて施行し，同年 10 月より再度当院血液内科での経過観察が開始となった。同年 12 月より血液内科医より口腔内の白色変化を指摘され，一時的にベクロメタゾンプロピオン酸エステル噴霧薬が処方され経過観察されていたが改善ないため，口腔内病変の精査目的に 2019 年 1 月に当科を受診した。その他の既往は糖尿病とサイトメガロウイルス網膜炎があった。

初診時，右側頬粘膜および左側舌縁に白色網状の病変を主体とした病変を認め，右側頬粘膜には一部紅病変と潰瘍形成を認めた（写真 3A, B）。その他，左側頬粘膜，右側舌

縁，舌背などの口腔粘膜にも同様な白色網状の病変を認めた。右側頬粘膜より細胞診を実施し，Class II，NILM の結果を得た。右側頬粘膜より生検を実施したところ，H-E 染色にて上皮基底層の液状変性と上皮下に軽度の帯状リンパ球浸潤を認めた（写真 3C, D）。体幹を中心に鱗屑を伴う紫紅色斑を多発性に認めたため，皮膚科にて前胸部より生検を実施した。H-E 染色でびらん側の帯状リンパ球浸潤を認め，慢性 GVHD の皮膚病変と矛盾のない所見を認めた（写真 3E）。口腔内も慢性 GVHD による変化と考え，OLL-GVHD と診断した。口腔内は疼痛がないため，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物の含嗽にて経過観察とした。その後血液内科にてシクロスポリン 200mg/日 が開始され，皮膚および口腔内症状は改善傾向を示した。シクロスポリン開始 2 か月後には皮疹および右側頬粘膜，左側舌縁を始めとする口腔内の OLL-GVHD の改善を認めた（写真 3F, G）。

その後病理組織切片について，p53 と Ki-67 の免疫染色を実施したが，陽性細胞の基底層への重積は認められなかった（写真 3H, I）。

## 考 察

OLLは臨床症状や病理組織学的所見が非常にOLPと類似しており<sup>2, 10, 11)</sup>, OLPのうち原因が明確であり, 原因の治療や除去・休薬などを行うことで症状が改善された場合にはOLLと診断される. しかし, 治療や除去・休薬後の症状改善は期間を要する症例も多く, 長期経過をたどるものについては診断が困難となる症例も少なくない. OLLは歯科用修復物等との接触による口腔苔癬様接触性病変であるOLCL, 薬物アレルギー等による口腔苔癬様薬物反応OLDR, GVHDによる口腔苔癬様病変OLL-GVHDに分類される<sup>6, 12)</sup>.

OLCLの原因として, 森山ら<sup>13)</sup>はパラジウム, ニッケル, 亜鉛の順に陽性率が高いことを報告している. 本検討でもOLCLの4例うち2例について, ニッケルによる陽性反応を認めた. その他の誘因としては, 水銀, ベリリウムなどの歯科用金属, アクリレート化合物やガラスアイオノマーなどの歯科修復物関連, 歯磨剤に含有されているメントールやミントなどの香料などが報告されている<sup>2, 4, 14~16)</sup>.

OLDRの原因薬物には $\beta$ 遮断薬やACE阻害薬, Ca拮抗薬などの降圧薬, フロセミドなどの利尿薬が多く<sup>17)</sup>, 薬物投与開始から皮疹・粘膜疹発現までに期間が長いうえ, 原因薬物を中止しても症状消失までの期間も長いことが特徴として挙げられる<sup>17, 18)</sup>.

症例5の原因薬剤であるメサラジンはOLPの治療薬としても報告されている<sup>19)</sup>. 症例5ではメサラジンが長期投与されていたにも関わらず, 投与経路を変更したことがOLL発症のきっかけとなった. これは投与形態およびそれに伴う1日の投与回数の変更による薬物の血中濃度上昇が機序として考えられ, 同一薬物における投与形態の変更についても原因となる可能性があるが示唆された. 一般的に薬剤単回投与では経口投与と注腸投与では注腸投与の方が初回通過効果を受けにくく, 作用部位に到達することが知られている. しかし同一薬剤の複数回の経口投与では末梢血液における薬剤の血中濃度は単回直腸投与よりも高いことがある<sup>20, 21)</sup>. また末梢血液より生成される母乳への薬剤の移行性は1日1回の注腸投与より, 複数回の経口投与の方が高いことがメサラジンでは報告されている<sup>22)</sup>. 本症例においては1日1回だった注腸投与が1日複数回の経口投与に変更されていた. これにより末梢血液における薬剤の血中濃度の上昇が生じていたものと推察する. その他の要因としては投与形態の変更に伴う添加物や錠剤のコーティング剤による影響の可能性も考慮されるが, われわれが渉猟しえた範囲では過去に報告はなく, 今後更なる検討が必要である.

また潰瘍性大腸炎を始めとする炎症性腸疾患では, メラ

サジンを始め, スルファサラジン, インフリキシマブ, セルトリズマブペゴルでもOLDRが報告されている<sup>23~26)</sup>. これらについては薬剤の活性チオール基による影響や<sup>27)</sup>, TNF- $\alpha$ 阻害薬とOLPやOLLで散見される自己反応性T細胞との関連<sup>25)</sup>などが示唆されている. 症例6, 7で被疑薬として挙げられたプラナルカト, エルデカシトール, L-カルボシステインについて, われわれが渉猟した範囲では過去にOLDRの報告は確認できなかった. しかし各薬剤のインタビューフォームではそれぞれ薬疹の出現を認めており, OLLDRの発症の可能性を示唆するものとする<sup>27~30)</sup>.

症例8では免疫チェックポイント阻害薬(抗PD-1抗体)であるペムブロリズマブが原因薬物であった. とくに近年がん薬物療法において注目されている抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体によるOLLの報告が散見される<sup>31~33)</sup>. 中村ら<sup>33)</sup>の報告では抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体による苔癬型薬疹の発症の詳細は不明であるが, 抗PD-1抗体により制御性T細胞が抑制されることでT細胞の抑制が遮断され, 活性化されたT細胞が表皮を傷害するが原因であると考察している. また口腔粘膜にはPD-L1が有意に発現しており, これも抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体によるOLDRの発症のメカニズムに関連していることを示唆している.

OLL-GVHDは, とくに慢性GVHDの所見としてガイドラインにも含まれている所見であり<sup>34)</sup>, 急性GVHDでは33~75%, 慢性GVHDの80%以上に口腔内病変が生じることが報告されている<sup>35)</sup>. GVHDの治療薬としても知られるシクロスポリンはOLPの治療薬としても報告があり, Al-Hashimiら<sup>12)</sup>は, シクロスポリンの含嗽もしくは内服により口腔内症状は顕著に改善することを報告している. 症例10でもシクロスポリンの投与により短期間での症状改善を認めた. OLL-GVHDは悪性化した報告や<sup>36, 37)</sup>, 慢性GVHDについては口腔癌との関連も報告されており, とくに日本人における骨髄移植後の固形癌の発症リスクは口腔/咽頭領域が最も高いとされている<sup>38, 39)</sup>. そのためOLL-GVHDの症例はとくに厳重な経過観察が必要と考える. 現在まで症例9および10の悪性化は認めていないが, 症例9では臨床所見の変化を度々認め, その都度生検を施行し厳重な経過観察を実施している.

C型肝炎に関連したOLLは日本, イタリア, イギリス, スペイン, ブラジルにて報告されている<sup>40~44)</sup>. C型肝炎ウイルス(HCV)によるOLLは, ウイルス因子よりも宿主因子が重要であることが報告されており<sup>45)</sup>, Nagaoら<sup>45, 46)</sup>はインスリン抵抗性がOLLを含めた肝外病変の関与することを報告している. その他HLA-DR6 alleleが注目されている<sup>47)</sup>. C型肝炎治療にはインターフェロン(以下, IFN)治療やDirect-Acting Antiviral(以下DAA)が用いられる. 治療を完遂し血中HCV-RNA持続陰性化(sustained virological



表 4 東京歯科大学市川総合病院粘膜疾患外来にて使用している RUE スコア表

部 位	白色部		紅斑部			潰瘍部				
	白色線条 なし	白色線条 角化丘疹 あり	病変 なし	1 cm <sup>2</sup> 未満 の病変	1~3 cm <sup>2</sup> の病変	3 cm <sup>2</sup> 以上 の病変	病変 なし	1 cm <sup>2</sup> 未満 の病変	1~3 cm <sup>2</sup> の病変	3 cm <sup>2</sup> 以上 の病変
口唇粘膜	0	1	0	1	2	3	0	1	2	3
右側頬粘膜	0	1	0	1	2	3	0	1	2	3
左側頬粘膜	0	1	0	1	2	3	0	1	2	3
舌 背	0	1	0	1	2	3	0	1	2	3
舌下面	0	1	0	1	2	3	0	1	2	3
口 底	0	1	0	1	2	3	0	1	2	3
硬口蓋粘膜	0	1	0	1	2	3	0	1	2	3
軟口蓋 / 扁桃柱	0	1	0	1	2	3	0	1	2	3
上顎歯肉	0	1	0	1	2	3	0	1	2	3
下顎歯肉	0	1	0	1	2	3	0	1	2	3
各部のスコア	(× 1)		(× 1.5)			(× 2)				
合 計	症例スコア									

response) に至ることで臨床症状が改善することが報告されている<sup>48, 49)</sup>。症例 11 も DAA 治療を実施し、臨床症状の改善を認めた。しかし、C 型肝炎罹患は悪性化が高いとの報告も散見されており<sup>9)</sup>、厳重な経過観察を実施している。

OLP の臨床所見として、太田ら<sup>50)</sup>は頬粘膜、歯肉、舌に好発すること、病変は 1 か所または 2 か所に生じているものが約 75% であることを報告している。また OLP は口蓋や口底などに発症することは比較的まれであるとされている<sup>4, 50, 51)</sup>。本検討においても、OLP では比較的まれな舌背や舌下面、口蓋、口底に病変を認めたほか、ほとんどの症例で複数か所に生じており、また皮膚症状も伴う傾向にあった。臨床型分類では白色型と紅色型に差は認められなかったが、OLCL では紅色型が、OLL-GVHD では白色型が多い傾向を示した。OLCL では原因となる金属もしくは材料が直接接触することで感受性反応を誘発し、上皮の免疫介在性損傷を引き起こす可能性が報告されており<sup>12)</sup>、このため紅色型を呈する傾向があると考えられる。慢性 GVHD の皮膚症状では扁平苔癬様皮疹のほか、斑状強皮症変化や鱗屑を伴う丘疹状病変など角化亢進を伴う変化が報告されている<sup>52, 53)</sup>。本検討で OLL-GVHD では白色型が多い傾向を示したのはこのような角化亢進と伴う変化が生じやすいことも関連していると考えられる。

また、OLP は両側性に出現し、OLL は片側性に出現するとの報告もある<sup>51, 54)</sup>。これは、OLCL でその原因金属や材

料に接している口腔粘膜に局在していたという報告<sup>17~19)</sup>に影響されていると考えるが、今後さらなる症例の蓄積が必要である。

OLL の治療は、原因として考えられた疾患、薬物、金属などを治療、休薬、除去することとともに副腎皮質ステロイド治療など OLP に準じた治療も行われる<sup>55)</sup>。OLP では副腎皮質ステロイドによる治療が奏功する機会が多いが、OLL では原因除去後に副腎皮質ステロイド治療を行っても粘膜症状の改善までは時間を要することが多い<sup>1, 17, 18)</sup>。OLP の欧州 S1 ガイドラインによれば、OLP の一般的な治療は副腎皮質ステロイド外用薬を 1 日 1~2 回、1~2 か月、もしくは必要に応じて使用することを提案している<sup>56)</sup>。本検討では治療効果について REU scoring system<sup>7)</sup>を用いて評価を行った。REU scoring system は口腔内を 10 部位に分け、各部位で性状ごとの病変の大きさをスコアリングする。病変の性状で白色(網状および過角化)、赤色(紅斑およびびらん)、黄色(潰瘍)病変に分類し評価するものである。各部位の合計に白色部であれば×1を、赤色部であれば×1.5を、黄色部であれば×2を行い、その総計を一口腔のスコアとする<sup>7)</sup>。RUE スコアの最小は 0 で、最大は 115 となる。東京歯科大学市川総合病院粘膜疾患外来では OLP および OLL の病勢評価や治療効果判定に REU scoring system<sup>7)</sup>を用いて実施している(表 4)。今回検討した 11 例は、初診時から原因除去するまでの期間は口腔扁平苔

癬ワーキンググループ<sup>6)</sup>の推奨する治療に準じ、副腎皮質ステロイド外用を中心とした治療を実施した。しかしスコアを比較すると、初診時と原因除去直前ではあまり大きなスコアの変動がみられないものが多く、副腎皮質ステロイド治療に対する反応は乏しかった。また原因が判明し、除去等の処置を実施後もステロイド外用等を適宜継続し、スコアが半分程度に至るまで半年以上を要した症例がほとんどであった。除去直後のスコアが比較的改善した症例1は除去直前までのスコアも改善傾向であったこと、義歯床に使用していたレジンが原因と考えられたことから、他の症例と異なり除去に伴う微細粒子による増悪がなかったことから症状の改善が早かったと考えられる。症例10は潰瘍を認めていたためスコアが大きくなったが、潰瘍形成が改善したことでスコアは1か月程度で半減した。

OLPと比較したOLLの病理組織学的特徴として、形質細胞の浸潤や、血管周囲の細胞浸潤、局所的な錯角化、局所的な顆粒層の欠損や顆粒層の存在するシバット小体<sup>4, 57, 58)</sup>などが報告される。しかし本検討ではOLLの特徴として報告されている病理組織学的所見において有意な特徴を確認することができなかった。

OLLはOLPと比較し悪性化率が高い報告がある<sup>8, 9)</sup>。しかし、本検討ではH-E染色像と癌化マーカーの免疫染色(p53, Ki-67)にて、明らかな上皮性異形成の所見は認めなかった。過去の報告においても、本検討と同様にp53やKi-67の染色によって明らかな上皮性異形成は認められていない<sup>58)</sup>。近年、OLPの悪性化を検討するマーカーとしてMMPやp16, TFN- $\alpha$ , podoplaninなどが報告されており<sup>59, 60)</sup>、今後さらなる検討が必要であると考えられた。

## 結 語

今回われわれは、OLL症例について後ろ向きに臨床および病理学的に検討を行った。本検討から、①OLPでは比較的可成な舌下面などに症状がある場合、②口腔内の多くの部位に病変を認める場合、③皮膚症状を伴う場合は、OLLをより疑う必要があると考えられた。

## 謝辞

本稿を終えるにあたり、御協力頂きました東京歯科大学市川総合病院臨床検査科 佐々木文教授、福田雅美技師および神原亜季技師に感謝いたします。

本論文の要旨は第12回(一社)日本口腔検査学会、第30回(NPO法人)日本臨床口腔病理学会、第29回(一社)日本口腔内科学会、第32回(一社)日本口腔診断学会合同学術大会(2019年9月、東京)において発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

## 引用文献

- 1) DeRossi SS and Ciarrocca KN : Lichen planus, lichenoid drug reactions, and lichenoid mucositis. *Dent Clin North Am* 49: 77-89, 2005.
- 2) Schlosser BJ : Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatol Ther* 23: 251-267, 2010.
- 3) Kamath VV, Setlur K, et al : Oral lichenoid lesions - A review and update. *Indian J Dermatol* 60: 102, 2015.
- 4) Issa Y, Duxbury AJ, et al : Oral lichenoid lesions related to dental restorative materials. *Br Dent J* 198: 361-366, 2005
- 5) van der Waal I : Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14: E310-314, 2009.
- 6) 口腔扁平苔癬ワーキンググループ : 口腔扁平苔癬全国調査に基づいた病態解析および診断基準・治療方針の提案. *日口腔内会誌* 21: 49-57, 2015
- 7) Piboonniyom SO, Treister N, et al : Scoring system for monitoring oral lichenoid lesions: A preliminary study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 99: 696-703, 2005.
- 8) Warnakulasuriya S, Kovacevic T, et al : Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *Oral Pathol Med* 40: 677-683, 2011.
- 9) Aghgbar SMH, Abushouk AI, et al : Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol* 68: 92-102, 2017.
- 10) Payeras MR, Cherubini K, et al : Oral lichen planus: Focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol* 58: 1057-1069, 2013.
- 11) Kragelund C, Hansen C, et al : Can the genotype or phenotype of two polymorphic drug metabolizing cytochrome P450-enzymes identify oral lichenoid drug eruptions? *J Oral Pathol Med* 39: 497-505, 2010.
- 12) Al-Hashimi I and Schifter M : Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103: S25.e1-S25.e12, 2007.
- 13) 森山雅文, 神田詩織, 他 : 口腔扁平苔癬および掌蹠膿疱症の発症と金属アレルギーとの関連についての検討. *日口外誌* 58: 718-722, 2012.
- 14) Khudhur AS, Di Zenzo G, et al : Oral lichenoid tissue reactions: Diagnosis and classification. *Expert Rev Mol Diagn* 14: 169-184, 2014.
- 15) Muller S : Oral manifestations of dermatologic disease: A focus on lichenoid lesions. *Head Neck Pathol* 5: 36-40, 2011.
- 16) Muller S : The lichenoid tissue reactions of the oral mucosa: Oral lichen planus and other lichenoid lesions. *Surgical Pathology Clinics* 4: 1005-1026, 2011.
- 17) 檜垣裕子 : 苔癬型薬疹. 池澤善郎, 相原道子, 編 : 薬疹のすべて—エキスパートにまなぶ診療のすべて

- て. 第1版, 南山堂, 東京, 2008, 213-216頁.
- 18) 福田英嗣: 苔癬型薬疹 今と昔. 皮膚診療 32: 563-569, 2010.
  - 19) Sardella A, Demarosi F, et al : Efficacy of topical Mesalazine compared with clobetasol propionate in treatment of symptomatic Oral Lichen Planus. *Oral Dis* 4: 255-259, 1998.
  - 20) Ito H, Furuta S, et al : Pharmacokinetics and safety of single and multiple doses of Asacol tablets in Japanese healthy volunteers. *Adv Ther* 26: 749-761, 2009.
  - 21) 医薬品インタビューフォーム 潰瘍性大腸炎治療剤 メサラジン注腸製剤1%ペンタサ<sup>®</sup>注腸1g. 2020. 入手先 URL [https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/medicine/pdf/i\\_pentene.pdf](https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/medicine/pdf/i_pentene.pdf) 2022年6月8日参照
  - 22) Christensen LA, Rasmussen SN, et al : Disposition of 5-aminosalicylic acid and N-acetyl-5-aminosalicylic acid in fetal and maternal body fluids during treatment with different 5-aminosalicylic acid preparations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73: 399-402, 1994.
  - 23) Alstead EM, Wilson AG, et al : Lichen planus and mesalazine. *J Clin Gastroenterol* 13: 335-337, 1991.
  - 24) Davies PT and Shadforth MF : Sulphasalazine induced oral lichen planus. *Br Med J* 288: 194, 1984.
  - 25) Andrade P, Lopes S, et al : Oral Lichen Planus in IBD Patients: A Paradoxical Adverse Effect of Anti-TNF- $\alpha$  Therapy. *Dig Dis Sci* 60: 2746-2749, 2015.
  - 26) Mocciaro F, Orlando A, et al : Oral lichen planus after certolizumab pegol treatment in a patient with Crohn's disease *J Crohns Colitis* 5: 173-174, 2011.
  - 27) 医薬品インタビューフォーム ロイコトリエン受容体拮抗剤 気管支喘息・アレルギー性鼻炎治療剤 プランルカスト錠 112.5mg・225mg. 2020. 入手先 URL [https://file.wuxuwang.com/jpyaopin/400061\\_4490017F1045\\_1\\_007\\_1F.pdf](https://file.wuxuwang.com/jpyaopin/400061_4490017F1045_1_007_1F.pdf) 2022年6月8日参照
  - 28) 医薬品インタビューフォーム 骨粗鬆症治療薬 (活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤) エディロール<sup>®</sup> カプセル 0.5 $\mu$ g・0.75 $\mu$ g. 2020. 入手先 URL [https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/edr/cap/if/doc/edr\\_if.pdf](https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/edr/cap/if/doc/edr_if.pdf) 2022年6月8日参照
  - 29) 医薬品インタビューフォーム 気道粘液調整・粘膜正常化剤日本薬局方 L-カルボシステイン錠 200mg・500mg. 2020. 入手先 URL [https://med.sawai.co.jp/file/pr22\\_99.pdf](https://med.sawai.co.jp/file/pr22_99.pdf) 2022年6月8日参照
  - 30) 医薬品インタビューフォーム 気道粘液調整・粘膜正常化剤 日本薬局方 L-カルボシステイン錠 カルボシステイン錠 200mg・カルボシステイン細粒 50%. 2020. 入手先 URL [https://file.wuxuwang.com/jpyaopin/460028\\_2233002C1089\\_3\\_001\\_1F.pdf](https://file.wuxuwang.com/jpyaopin/460028_2233002C1089_3_001_1F.pdf) 2022年6月8日参照
  - 31) Schaberg KB, Novoa RA, et al : Immunohistochemical analysis of lichenoid reactions in patients treated with anti-PD-L1 and anti-PD-1 therapy. *J Cutan Pathol* 43: 339-346, 2016.
  - 32) Shi VJ, Rodic N, et al : Clinical and histologic features of lichenoid mucocutaneous eruptions due to anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 immunotherapy. *JAMA Dermatology* 152: 1128-1136, 2016.
  - 33) 中村知寿, 神部芳則, 他 : ニボルマブ投与患者の口腔内に生じた苔癬様病変の1例. *日口腔内会誌* 26: 56-62, 2020.
  - 34) 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会 : 造血細胞移植ガイドライン GVDH 第4版, 一般社団法人 日本造血・免疫細胞療法学会ガイドライン一覽, 7-8, 2018. [https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01\\_02\\_gvhd\\_ver04.pdf](https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_02_gvhd_ver04.pdf) 2022年12月20日参照
  - 35) Imanguli MM, Alevizos I, et al : Oral graft-versus-host disease. *Oral Dis* 14: 396-412, 2008.
  - 36) Myoken Y, Sugata T, et al : Squamous cell carcinoma of the oral cavity associated with graft-versus-host disease. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41: 544-545, 2012.
  - 37) Montebugnoli L, Gissi DB, et al : Multiple squamous cell carcinomas of the oral cavity in a young patient with graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 40: 556-558, 2011.
  - 38) Atsuta Y, Suzuki R, et al : Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol* 25: 435-441, 2014.
  - 39) Tanaka Y, Kurosawa S, et al : Increased incidence of oral and gastrointestinal secondary cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 52: 789-791, 2017.
  - 40) Nagao Y and Sata M : Hepatitis C virus and lichen planus. *J Gastroenterol Hepatol* 19: 1101-1113, 2004.
  - 41) Bagan JV, Ramon C, et al : Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85: 532-536, 1998.
  - 42) Figueiredo LC, Carrilho FJ, et al : Oral lichen planus and hepatitis C virus infection. *Oral Dis* 8: 42-46, 2002.
  - 43) Henderson L, Muir M, et al : Oral health of patients with hepatitis C virus infection: a pilot study. *Oral Dis* 7: 271-275, 2001.
  - 44) Mignogna MD, Fedele S, et al : Unexpected low incidence of oral lichen planus in an HCV hyperendemic area of southern Italy. *Gastroenterology* 121: 1528-1529, 2001.
  - 45) Nagao Y, Kawasaki K, et al : Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 23: 580-585, 2008.
  - 46) Nagao Y, Kawaguchi T, et al : Extrahepatic manifestations and insulin resistance in an HCV hyperendemic area. *Int J Mol Med* 16: 291-296, 2005.
  - 47) Carrozzo M, Francia Di Celle P, et al : Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients *Dermatol Br J Dermatol* 144: 803-808, 2001.
  - 48) 長尾由美子, 亀山忠光 : 扁平苔癬とC型ウイルス. *日口腔粘膜会誌* 7: 1-19, 2001.
  - 49) Harada K, Nakashima D, et al : Treatment of refrac-

- tory oral lichen Olanus using direct antiviral agents in a patient with chronic hepatitis C: A case report. *Oral Sci Int* 17: 213-217, 2020.
- 50) 太田耕司, 鳴瀬貴子, 他: 口腔扁平苔癬 130 例の臨床的検討. *日口診誌* 30: 151-156, 2017.
- 51) Müller S : Oral lichenoid lesions: distinguishing the benign from the deadly. *Mod Pathol* 30: 54-67, 2017.
- 52) Halevy S and Shai A : Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol* 29: 249-255, 1993.
- 53) Woo SB, Lee SJ, et al : Graft-vs-host-disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 8: 201-216, 1997.
- 54) Mravak-Stipetić M, Lončar-Brzak B, et al : Clinico-pathologic correlation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A preliminary study. *Sci World J* 2014: 1-6, 2014.
- 55) 藤林考司: 口腔苔癬様病変 (oral lichenoid lesions: OLL). 山根源之, 草間幹夫, 編: 口腔内科学. 第1版, 永末出版, 京都, 2016, 349-350 頁.
- 56) Ioannides D, Vakirlis E, et al : European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34: 1403-1414, 2020.
- 57) Hiremath SKS, Kale AD, et al : Oral lichenoid lesions: Clinico-pathological mimicry and its diagnostic implications. *Indian J Dents Res* 22: 827-834, 2001.
- 58) Acay RR, Felizzola CR, et al : Evaluation of proliferative potential in oral lichen planus and oral lichenoid lesions using immunohistochemical expression of p53 and Ki67. *Oral Oncol* 42: 475-480, 2006.
- 59) Tampa M, Caruntu, et al : Markers of Oral Lichen Planus Malignant Transformation. *Dis Markers* 1-13, 2018.
- 60) 太田尚克: 口腔扁平苔癬の悪性化に関する免疫組織学的検討. *北海道歯誌* 38: 195-202, 2018.