

委員会報告

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

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・治療指針の提案

(口腔扁平苔癬ワーキンググループ (OLP 委員会) 作成)

口腔扁平苔癬ワーキンググループ (OLP 委員会)

委員長 小宮山一雄

日本口腔内科学会委員 伊東大典, 神部芳則, 菅原由美子, 中村誠司, 藤林孝司

日本臨床口腔病理学会委員 朔 敬, 田中昭男, 長谷川博雅, 前田初彦

調査協力施設

本共同調査研究に賛同し研究試料を提供して頂いた施設は48施設で, その名称を本指針の末尾に記載して, ご協力頂きましたことに深く感謝します。

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・治療指針の提案

1. 背景

口腔扁平苔癬は, 口腔粘膜に網状ないし斑状の白色病変を形成し, 軽度の角化異常を伴い慢性に経過する炎症性病変である。病変は時にびらんや潰瘍を伴った紅斑性病変となり, 患者は不快症状や接触痛, 日常生活に支障をきたすこともある難治性の疾患である。口腔扁平苔癬は, 歯科臨床において遭遇する頻度が比較的高い口腔粘膜疾患であり, 白板症や初期口腔癌または他のびらん性病変との鑑別が必須となる。しかし, 本疾患は現在までのところ原因は不明で, その発症機序についても不明な点が多い。本病変の疾患概念, 診断, 治療法は, 我が国において未だ共通の理解が得られていないことから, 今回, 指針を策定して口腔扁平苔癬診療の一助となるように供したい。

2. 本指針の位置づけ

日本口腔内科学会と日本臨床口腔病理学会は, 平成21年に両学会から選出された委員により口腔扁平苔癬ワーキンググループ (OLP 委員会) を組織し, 口腔扁平苔癬診療ガイドライン策定を目指して, 「口腔扁平苔癬に関する共同調査研究」を4年に分けて実施した。本指針は, この調査研究で集積した症例の臨床病態および組織所見の検討結果をもとにして作成したもので, 我が国における口腔扁平苔癬について現時点での診断および診療の指針を示すものである。

3. 疾患の定義

扁平苔癬は病因が未だ明らかでないが, 角化異常を伴う難治性の慢性炎症性疾患である。病変が口腔粘膜部に発現するものを口腔扁平苔癬と呼ぶ。口腔扁平苔癬は典型例では両側頬粘膜に網状の白斑として出現し, 白色線条の間にしばしば紅斑を伴う。しかし, 病態は様々で, 網状, 斑状, 丘状, 線状, 環状などの白斑のほか, 紅斑, びらん, 潰瘍やまれに水疱などが混在する。さらに, これらの病態は経時的に変化する。口腔扁平苔癬は頬粘膜のほか, 舌, 歯肉, 口唇などにも生じ, 両側性あるいは複数の部位に発症するが, 時に片側性にあらわれるものもある。また, 口腔扁平苔癬の多くは口腔に限局するが, 皮膚病変や陰および亀頭粘膜に扁平苔癬を併発することがある。また, 皮膚の扁平苔癬は体幹の他, 頭皮, 爪にも生じ, 口腔を含む多部位に併発することがある。多部位に発症しQOLが低下する場合は重症型扁平苔癬 (皮膚科学会ガイドラインによる) と呼ぶ。

口腔扁平苔癬は, 病理組織学的には口腔粘膜上皮下の高度なリンパ球浸潤と, 上皮-固有層境界部の液状変性により基底細胞が傷害され, その結果としておこる上皮釘脚の鋸歯状変化や棘細胞症など一連の炎症性反応を特徴とする病変である。

4. 疫学

口腔扁平苔癬の有病率は, 日本を含む各国からの報告を検討した研究から一般人口の1.27% (男0.96%, 女1.57%) と報告されている¹⁾。発症は女性に多く性差はあるが, 人種差や世界的な地域差はない。我が国における口腔扁平苔

癬の有病率は、その他の研究報告でも概ね同様である。

5. 病変の形成

口腔扁平苔癬の発症にいたるメカニズムの詳細は未だ明らかでないが、口腔粘膜の慢性に経過する難治性の炎症性病変で、組織所見として口腔粘膜組織の苔癬様組織反応(lichenoid tissue reaction)を示すことを特徴とする。病巣の成立には遅延型アレルギーに類似した細胞性免疫反応が関与しており、上皮内の樹状細胞が未知の抗原を認識してT細胞を感作し、IL-12、INF- γ 、TNF- α を始めとする様々なサイトカインおよびケモカインの産生が誘導される。これら液性因子により上皮下への著明なCD4およびCD8陽性T細胞の浸潤が惹起されて、上皮基底細胞、傍基底細胞等に対する細胞傷害と変性を生じることが本疾患の病態発生に重要であると考えられている。一方で傷害を受けた上皮は、反応性に有棘細胞の肥厚や角化亢進を起こして白色病変を形成する。上皮が傷害され、びらんが生じると、新たにさまざまな抗原に感作されて液性免疫の誘導が起こり、形質細胞が病巣へ出現し、口腔扁平苔癬は複雑な炎症巣を形成する。

6. 臨床像および組織像

口腔扁平苔癬は、粘膜表面からわずかに盛り上がった白色の斑状、線状、丘状などの病変に始まり、これらは互いに連結・融合しレース模様と形容される網状の白色病変を形成する。また白色病変に加えて、紅斑やその一部にびらんや浅い潰瘍、水疱などを伴った紅色病変がみられることもある。両側の頬粘膜に最も多く発症するが、片側の頬粘膜にのみ病変を認めることもある。頬粘膜以外の口腔粘膜としては、歯肉頬移行部、舌側縁、歯肉、舌背、口唇、口角部などにも発症する。病変は頬粘膜と同時に口腔内の複数の部位に及ぶことがある。

口腔扁平苔癬は臨床像および病理組織学的特徴から以下の二型に分類できる。

1) 白色型 (white type)

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が多い。

病理組織学的には、白色病変は口腔粘膜上皮の過角化症を伴う軽度の棘細胞症に、上皮直下の高密度なリンパ球を主とする炎症性細胞浸潤が帯状を示すことが特徴的な所見である。上皮下層はリンパ球浸潤と基底膜が融解により断裂し、基底細胞は液状変性を示し傷害を受けてアポトーシスなどの機序で消失する。これにより、上皮釘脚の鋸歯状変化がなくなり、上皮有棘細胞は浸潤リンパ球と直に接する。

2) 紅色型 (red type)

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。

病理組織学的には、紅色病変は高度な液状変性や水疱により上皮の菲薄化か剥離やびらんを生じている。上皮剥離部に再生された上皮は菲薄で平坦であり、上皮下の血管拡張による充血ないしうっ血像が反映されて紅色を呈する。また周囲白色部は同様に軽度の過角化症や棘細胞症がみられ、基底膜および基底細胞が傷害され、上皮有棘細胞は浸潤リンパ球と直に接して、上皮釘脚の鋸歯状変化をみる。上皮下の炎症性細胞浸潤は、リンパ球に加えて形質細胞の占める割合が高く、さらにマクロファージ、好酸球、好中球など多彩な細胞を含み、必ずしも帯状を示さずびまん性浸潤となる傾向がある。

上記の両型に共通する組織変化として、上皮と結合組織の境界部には、血清成分に由来する好酸性物質の線状沈着、好酸性の上皮細胞断片(Civatte body, 硝子体, コロイド小体)が出現する。これらは紅色型でより顕著で上皮内および固有層内に認められる。また、血管破綻や上皮傷害によりヘモジデローシスやメラノーシスが出現する。さらに、炎症性細胞浸潤域には垂直方向に走る毛細管後細静脈がみられることが多い。

7. 検査

1) 視診

口腔扁平苔癬は粘膜表面からわずかに隆起した斑状、線状、丘状などの白斑を特徴とする病変で、ときに紅斑、びらん、潰瘍、水疱などを伴うことがある。病変の多くは頬粘膜に認めるが、歯肉や舌などにもみられるので、主訴の部位だけでなく口腔粘膜全体をくまなく観察し病変の部位および広がりを確認する。

2) 生検

口腔扁平苔癬の診断は臨床所見だけでは不十分であり、生検による病理組織所見で確定診断する。病理組織検査を行う事により、上皮過形成、上皮性異形成、上皮内癌、口腔癌などの除外診断や、天疱瘡、粘膜類天疱瘡など他の口腔粘膜疾患との鑑別診断が可能となる。口腔扁平苔癬は白斑と紅斑やびらんが混在した複雑な臨床像を示すことが多いので、生検をどの部位で行うのかは重要である。

すなわち、①肉眼所見で病変と正常部の境界を含む部位。②網状白斑を認める場合は、白斑を横断するように切除する。③びらんや潰瘍形成を認め、悪性腫瘍が疑われる場合は複数箇所の生検を行う。④可能なら病理医の立会のもとで生検を行う。

採取部位の臨床像が記録に残るように写真撮影は必須である。採取方法は一般の口腔粘膜疾患の生検に準じる。

3) カンジダ検査

カンジダ族菌種の口腔感染は偽膜付着を伴う紅斑

性またはびらん性粘膜や白色肥厚性粘膜など多彩であり口腔扁平苔癬と類似する肉眼像を呈する。カンジダの検査は、培養法が一般的であるが、遺伝子をターゲットとした nested PCR, LAMP 法、さらに擦過細胞診や生検試料のシッフ染色による菌の検出と同定を行う。

4) 金属パッチテスト

口腔内の金属修復物が口腔扁平苔癬の発症要因となっている可能性が考えられる場合には、必要に応じてパッチテストを行うことがある。しかし、パッチテストで特定の歯科用金属に対して陽性反応ができれば、その歯科用金属が原因である可能性が示され、除去をするかどうかの判断の一助とはなるが、本テストの結果だけで原因であると断定できる訳ではない。診断における本テストの意義については議論のあるところで、必ずしも必要性が確立されてはいない。

5) 血液検査

血液検査は必要に応じて行う。本病変と鑑別すべき疾患として天疱瘡や粘膜類天疱瘡などが考えられる場合には、抗 Dsg1 抗体、抗 Dsg3 抗体、抗 BP-180 抗体を調べる必要がある。SLE, DLE などの自己免疫疾患などが考えられる場合には、抗核抗体や γ グロブリン (IgG, IgA, IgM) の検査を行う。金属や薬物によるアレルギーが考えられる場合には必要に応じて推定抗原によるリンパ球幼若化試験 (DLST) などを行うことがある。

8. 診 断

口腔扁平苔癬の診断は、視診による病変の観察に基づいた臨床病型による診断と、生検による病理組織像の診断の双方に基づいて診断することを原則とする。さらに必要に応じて金属パッチテストや血液検査の結果を参考にする。視診のみによる診断は以下のような理由で避けるべきである。すなわち、臨床像の類似する口腔白板症、紅板症などの前癌病変をはじめ、天疱瘡、粘膜類天疱瘡やその他の口腔粘膜病変を口腔扁平苔癬と誤診してしまう可能性がある。また悪性化しつつある病変、あるいはすでに悪性化している病変を見過ごす可能性もある。

口腔扁平苔癬の臨床病型は前述のように白色型と紅色型の2型に大別されるが、病型および病変の広がりには長い経過中に変化することがあるため注意深く観察する。

9. 鑑別診断

口腔扁平苔癬は前述のように白斑、紅斑、びらん、潰瘍、水疱など多彩な臨床所見を呈するため口腔粘膜の様々病変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および組織所見が近似することから、特に注意を要する。

1) 苔癬様組織反応を伴った口腔粘膜上皮増殖性病変

紅斑あるいは斑点を伴う非均質性白板症、上皮性

異形成および上皮内癌の一部では、口腔扁平苔癬と同様な苔癬様組織反応をみることがある。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、上皮性異形成に対して高度な苔癬様組織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性異形成を認めるときには悪性化のリスクを重視して口腔扁平苔癬から除外する。これに伴い従来しばしば用いられることがあった苔癬様異形成 (lichenoid dysplasia) の用語は口腔扁平苔癬の一部と誤解されやすいので避けるべきである。異型上皮や上皮内癌は病理組織学的に口腔扁平苔癬とは鑑別可能である。

2) 口腔白板症

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

3) 薬物アレルギー関連病変

口腔粘膜に現れる薬物アレルギー関連病変は固定薬疹、歯科材料であるレジンモノマーによる接触性粘膜炎、薬物を原因とする多形滲出性紅斑が口腔扁平苔癬様病変として発現することがある。薬物投与開始と発症との時間的関係を精査し、原因薬物の同定には DLST が有用なことがある。

4) 移植片対宿主病 (GVHD)

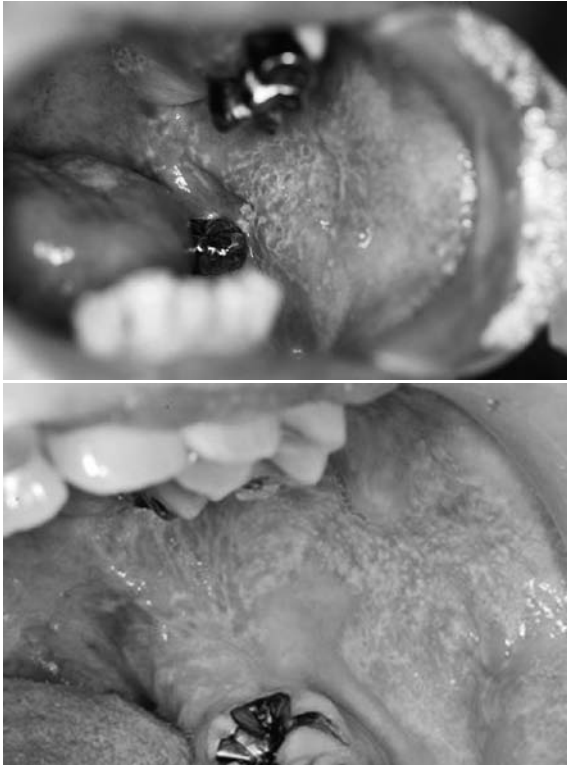
口腔粘膜炎が口腔苔癬様病変として骨髄移植をはじめとする造血幹細胞移植を施された患者の 60 ~ 80% に発現すると報告されている。特に慢性 GVHD では、過角化を伴った硬化性病変は上皮性異形成や上皮内癌との鑑別が必要となる。粘膜炎が重度のものは上皮が剥離して紅色型との鑑別が必要である。

5) 金属アレルギー関連病変

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

6) 天疱瘡および粘膜類天疱瘡

口腔扁平苔癬の紅色型の一部で、広い範囲にびらんや水疱がみられると、臨床像が天疱瘡や粘膜類天疱瘡に類似することがある。病理組織所見では水疱形成の位置、大きさや上皮の形態により鑑別され、血清検査では天疱瘡は抗 Dsg1 抗体または抗 Dsg3 抗



白色型 (White type)



紅色型 (Red type)

口腔扁平苔癬臨床像

体が陽性，粘膜類天疱瘡ではBP180抗体が陽性となるものがあり，蛍光抗体法でも口腔扁平苔癬と鑑別される³⁾。

7) エリテマトーデス

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

8) ウイルス性口内炎

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

9) 口腔カンジダ症

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

10) 白色海綿状母斑

白色海綿状母斑は，口腔や膣などの粘膜に発症す

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

11) 口腔苔癬様病変について

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

10. 口腔扁平苔癬の全身性病変とのかかわり

1) 口腔粘膜以外の病変

扁平苔癬は口腔粘膜以外の粘膜や皮膚にも病変を生じることがある。その頻度については10%～40%と種々の報告があるが，口腔扁平苔癬のおよそ15%程度は他部位にも扁平苔癬を生じると考えられる。比較的多いのは爪で，次いで食道，咽頭，頭皮，陰

や亀頭粘膜の外陰部, その他の皮膚で, 皮膚では上腕, 下肢, 体幹などでみられる。皮膚扁平苔癬の多くは扁平な隆起した丘疹で, 灰青色から紫紅色を呈し, 表面は白色の角質を有する鱗屑を持ち, 不定形ないし多角形を示し, 周囲との境界は比較的明瞭である。病理組織学的所見は口腔扁平苔癬と基本的には同様で, 真皮上層での表皮基底細胞層に及ぶ帯状の密なリンパ球浸潤による苔癬様反応がみられる。

全身に扁平苔癬が多発するようなことはあまりなく, 口腔扁平苔癬があり, 口腔以外に扁平苔癬がみられる部位は1ないし2部位であることが多い。逆に, 皮膚など口腔以外の部位に扁平苔癬があり, 同時に口腔扁平苔癬を合併する頻度は30~70%といわれ, 口腔は扁平苔癬の比較的好発部位と考えられる。

2) ウイルス性肝炎との合併

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

3) 胸腺腫瘍との合併

胸腺腫は全縦隔腫瘍の約30%を占め, 自己免疫疾患などの随伴症状を合併し, 扁平苔癬は全胸腺腫の約1%に認められる。胸腺腫に低γグロブリン血症を合併したGood症候群は稀な疾患であり, 日本では胸腺腫全体の0.2~0.3%である。非常に稀であるが口腔扁平苔癬を合併することがある。

11. 悪性転化

皮膚扁平苔癬が悪性化することは稀であるが, 口腔扁平苔癬は頻度が低いものの口腔扁平上皮癌に悪性転化することが知られている。最新の報告⁵⁾によると, 口腔扁平苔癬(OLP)と口腔苔癬様病変(OIL)の悪性化に関する報告を, 文献データベースからmeta-analysisして最終的に抽出した16論文を系統的に検索した結果, 観察対象はOLPが7806例およびOILが125例で, OLの悪性化率は0~3.5%であった。悪性化率を0%とする報告は対象母集団が100例以下の少ないものであり, 母集団500例以上の研究では0.8%~1.85%で, OIL論文の平均悪性化率は1.09%, OILは1論文で3.2%であったとされている。OLP, OILの診断から癌化までの期間は平均51.4か月であった。3論文でOLPの年あたり悪性化率が計算され0.36~0.69%/year, OILで0.71%/yearと報告されている。しかし, この中には上皮性異形成を示す病変が鑑別診断によって除外されずに悪性化が議論されてきた可能性があり, この点で今後の研究が望まれる。

最近WHO(2007)では口腔の前がん病変と前がん状態の区別をなくし, 口腔粘膜の潜在性悪性疾患(potentially malignant disorders of the oral mucosa)の名を用いており, 口腔扁平苔癬もその一つとしている⁶⁾。

治 療

口腔扁平苔癬は一般に難治性で, 治療には長期間を要することが多い。ステロイド剤による局所療法が一般的であるが, 他にも種々な治療法が行われている。

また口腔扁平苔癬の病因は不明であるが, 発症誘因や増悪因子が想定できる場合には可能な限り, その対象を取り除くことにより症状の改善をみる場合がある。

1. 口腔管理

1) 口腔衛生管理

口腔内の衛生状態が不良であると口腔常在菌による二次感染を惹起し, 口腔扁平苔癬の発症誘因や増悪因子となる場合がある。したがって, 十分な口腔清掃を行うことは初期治療として, また長期の経過観察をしていく上で非常に重要である。重度な歯周病は増悪因子となるため, 歯周病治療とともに自分で口腔衛生管理が行えるよう, 十分な口腔衛生指導を行う。通常の歯ブラシでは, びらん・潰瘍を伴う病変部では接触痛が強く使用が困難な場合があるので, 軟らかい歯ブラシやタフトブラシなどを用いて, 専門的な口腔衛生指導を行うことが重要である。

2) 口腔機能管理

歯周病の治療をはじめ, う蝕治療, 歯の鋭縁の削除, 不適合補綴物の除去や咀嚼機能の回復を目的とした治療も積極的に行う。

2. 局所療法

1) 含嗽剤・洗口剤

口腔内の清掃, 消毒を目的とするが, 病変部の抗炎症作用があるものもあり補助的に使用する。

(1) アズレンスルホン酸ナトリウム水和物(アズノールうがい液[®])

5mlまたは10ml入り(40mg/ml)で1回4~6mg(4~6滴)を, 適量(約100ml)の水又は微温湯に溶解し, 1日1~数回含嗽する。錠(2mg), ガーグル顆粒(2mg/0.5g/包)は内服することにより消化性潰瘍治療薬として粘膜保護修復作用(肉芽形成・組織修復作用)がある。口内炎の治療促進作用および消炎作用が報告されている。

(2) アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・炭酸水素ナトリウム含嗽剤(含嗽用ハチアズレ顆粒[®])

1包2g中にアズレンスルホン酸ナトリウム水和物(脱水物として)2mgと炭酸水素ナトリウム1970mgを含むもので, 1回1包を適量(約100ml)

の水又は微温湯に溶解して1日数回含嗽する。作用はアズノールうがい液と同様であるが、アズノールと粘液溶解効果を持つ炭酸水素ナトリウムの配合による併用効果を期待したものである。

- (3) ポビドンヨード含嗽剤（イソジンガーゲル液[®]）
7% 30ml または 250ml 入りで1回1～2 mlを30～60ml（用時15～30倍）の水にて希釈して1日数回含嗽する。抗菌や抗ウイルス作用がある。口腔粘膜のびらん・潰瘍部には多少刺激を感じることもある。ヨード製剤であるのでヨウ素過敏症や甲状腺機能異常のある患者には使用できない。歯周病局所塗布治療薬であるミノサイクリンとキレートを形成するため注意が必要である。
- (4) ベンゼトニウム塩化物（ネオステリングリーンうがい液[®]）
0.2% 40ml 入りで50倍希釈し0.004%にて含嗽する。陽イオン界面活性剤で洗浄作用があり、粘膜に刺激や毒性は少ない。芽胞のない細菌、真菌類に広く抗菌力を持ち、グラム陽性菌には陰性菌より低濃度で効果を示す。

2) 発症誘因・増悪因子の除去

口腔扁平苔癬の発症誘因または増悪因子として可能性のあるものに対しては、それら因子の除去により症状の改善が期待されることがある。以下に、発症誘因または増悪因子と考えられているものを挙げる。

- (1) 薬物（非ステロイド抗炎症薬、抗リウマチ薬、降圧剤、利尿剤、インターフェロン療薬、抗菌薬、糖尿病治療薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗痙攣剤、抗がん剤、他）
- (2) 病変と直接接触している金属補綴物
- (3) 口腔内の歯科用金属、歯科用充填剤
- (4) 防腐剤、芳香剤などを含む口腔内化粧品
- (5) 過労、ストレス
- (6) 肝炎（とくにC型肝炎）
- (7) タバコ
- (8) 口腔カンジダ症
抗真菌剤には、アムホテリシンBシロップ（ファンギゾンシロップ[®]）、ミコナゾール（フロリードゲル[®]）、イトラコナゾール（イトリゾール[®]内用液）がある。
- (9) ヘルペスウイルス感染症
抗ヘルペスウイルス剤には、局所塗布軟膏としてピダラビン（アラセナ-A軟膏[®]）アシクロビル軟膏（ゾビラックス軟膏[®]）がある。内服薬としてアシクロビル錠（アシクロビル錠）、バラシクロビル塩酸塩錠（バルトレックス錠）、ファミシクロビル

錠（ファミビル錠）がある。

- 3) ステロイド外用剤（軟膏、噴霧、貼付、含嗽、局注）
口腔扁平苔癬の一般的な治療法はステロイド外用剤である。ステロイド外用剤は血管収縮作用、抗炎症作用を指標として作用の大きい順に第I群 strongest, 第II群 very strong, 第III群 strong, 第IV群 mild, 第V群 weak の5段階に分類される。主作用が大きいと副作用も大きいことが多いので、口腔疾患の治療には通常は第IV群、第V群が主体で時に第III群も使用される。
- (1) トリアムシノロンアセトニド軟膏（ケナログ口腔用軟膏[®]） 第IV群
- (2) デキサメタゾン軟膏（デキサルチン口腔用軟膏[®]、アフタゾロン口腔用軟膏[®]、デルゾン口腔用軟膏[®]、デキサメタゾン軟膏口腔用[®]） 第V群
(1)(2)は口腔用軟膏で、口腔粘膜の病変部に対し症状に応じて1日1～数回塗布する。塗布後の飲食はしばらくの時間避ける。最も一般的に用いられている。
- (3) プロピオン酸ベクロメタゾン噴霧剤（サルコート[®]） 第III群：1カプセル内に50 μ gの粉末が入っており、このカプセルを専用の噴霧器（パブライザー）に装着して口腔内の病変部に向かって噴霧する。症状に応じて1日1～3回程度用いる。軟膏と異なり口腔内の比較的広い範囲に噴霧できるので、病変が広範囲な場合や紅斑・びらんが強い場合に使用される。
- (4) 酢酸ヒドロコルチゾン軟膏（デスパ[®]コーワ） 第V群：1g中に酢酸ヒドロコルチゾン5mg（0.5%）のほか、塩酸クロルヘキシジン3mg、サリチル酸ジフェンヒドラミン1mg、塩化ベンザルコニウム0.4mgを含む。症状に応じて1日1～3回病変部に塗布する。
- (5) トリアムシノロンアセトニド貼付剤（アフタッチ[®]） 第IV群：1錠中にトリアムシノロンアセトニドが0.025mg含まれており、錠剤の白色面を口腔粘膜の病変部に付着させ、自然に薬効成分が病変部に溶出する。1回1錠で1日1～2回使用する。病変の広がり大きい場合には病変部を十分に覆えない可能性がある。
- (6) フルオシノニド軟膏（トプシム[®]） 第II群：口腔用の市販製剤はない。0.05%の皮膚用軟膏を応用したものであるが、効果もあるが口腔真菌症の副作用もある。
- (7) デキサメタゾン液（デカドロンエリキシル0.01%） 本来は内服液でデキサメタゾンとして通常成人1日0.5～8mg（本剤5～80ml）を1～4回に分割経口投与するが、液状のため口腔内に含嗽して使用

することが可能である。口腔粘膜に病変が広く認められる場合に有効である。

- (8) トリアムシノロンアセトニド注射液 (ケナコルト[®])
第IV群：トリアムシノロンアセトニドとして、1回2～40mgを軟組織内に注射または注入する。原則として投与間隔を2週間以上とする。他の外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合など重症例に使用する。

*注意事項

- ①ステロイド剤を局所に継続して使用すると感染症を合併することがある。その多くは口腔カンジダ症で、ステロイド剤の使用を中止し抗真菌剤を処方する。ヘルペスウイルス感染の合併を生じた場合も、使用を中止し抗ヘルペスウイルス剤を処方する。
- ②ステロイド剤は創傷治癒遅延作用があるので、口腔粘膜の萎縮や難治性潰瘍の形成には十分に注意を払う必要がある。
- ③長期の継続使用により治療抵抗性を生じやすい。また、稀ではあるが悪性化も考慮する。

4) 他の局所外用剤

- (1) ジメチルイソプロピルアズレン軟膏 (アズノール軟膏[®])

抗炎症作用、ヒスタミン遊離抑制作用、創傷治癒促進作用、抗アレルギー作用があり、皮膚のびらん・潰瘍病変に対して用いられる。口腔では主に口角炎に使用されるが、口腔扁平苔癬のびらん・潰瘍病変に対してもある程度の効果が期待される。

- (2) タクロリムス水和物軟膏 (プロトピック軟膏[®])

アトピー性皮膚炎用の軟膏剤として開発された。1g中に日局タクロリムス水和物を1.02mg (タクロリムスとして1mg) 含む0.1%の皮膚用軟膏である。口腔扁平苔癬に対しては、他の標準治療では無効であった症例に対し本剤が有効であったとするものが多いが、休薬後に再発を生じたとする報告もある。また、本剤は血中濃度が高くなると腎障害等の副作用が発現する可能性があり、皮膚以外での使用による安全性は確立されていない。そのため我が国では、適用上の注意として皮膚以外の部位 (粘膜等) 及び外陰部には使用しないこととなっている。

**注意事項

- ①びらん・潰瘍病変への使用は禁忌である。
- ②感染症を認める場合には使用しないこと。
- ③口腔扁平苔癬に使用し、その後悪性化した例が報告されている。

- 5) 切除手術ないしそれに準じる外科的治療

口腔扁平苔癬に対し、外科的治療が行われることもあるが標準治療ではない。あくまでも2次的、補助的な特殊治療と考えられる。局所ステロイド軟膏治療やその他の標準的治療に反応せず、びらん・潰瘍病変により接触痛、自発痛、摂食障害などを伴う場合に適応が考慮される。

- (1) 外科的切除
- (2) クライオ (凍結外科) 治療
- (3) レーザー治療
- (4) アルゴンプラズマ凝固療法
- (5) 高周波電気治療

病変除去にはメスによる外科的切除がもっとも確実な方法であるが、病変は多部位で広範囲に及ぶため全切除は困難なことが多い。また切除後の被覆、瘢痕、後遺障害なども考慮する必要がある。その他の方法は広範囲な病変にも対応が可能であるが、しばしば再発も報告されている。

3. 全身療法

- 1) セファランチン (セファランチン[®])

ツツラフジ科植物のビスコラウリン型アルカロイド製剤で生体膜安定化作用、抗アレルギー作用、血液幹細胞増加作用、副腎皮質ホルモン産生増強作用、末梢循環改善作用があり、放射線性白血球減少症、円形脱毛症、枇糠性脱毛症が適応症である。

口腔粘膜の炎症性病変にも抗炎症作用があり、かなり古くから有効性が経験されている。内服は1mg錠と1%粉末があり、投与量はセファランチン錠では1日3錠、セファランチン末では1日30mgを毎食後1日3回内服する。副作用としては食欲不振、胃部不快感、発疹、頭痛などの報告はあるが頻度は低く、通常は重篤な副作用もなく長期投与が可能である。

- 2) 漢方薬

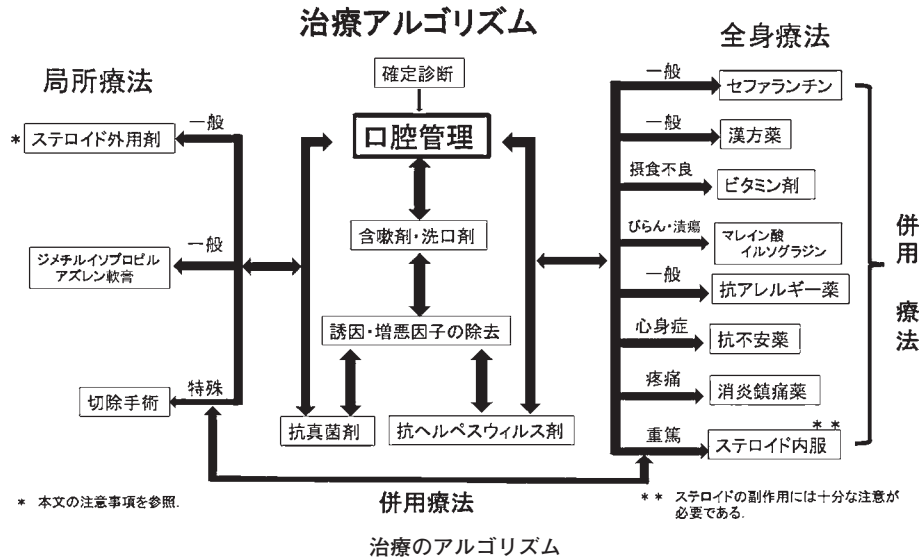
漢方薬を口腔疾患に用いる場合は、あまり器質的变化のない口腔不定愁訴などに有効なことが多いとされている。診断では問診、問診、望診などや陰陽、虚実、寒熱、表裏、その他の証を判断して漢方薬を選択するのが原則である。

口腔扁平苔癬に対し使用する場合も、効能効果に口内炎の表示が含まれている黄連湯、半夏瀉心湯、茵陳蒿湯や、免疫能を調整し体力低下を改善する十全大補湯、補中益気湯などを患者の証に応じて選択する。

- 3) ビタミン剤

- (1) ビタミン製剤

ビタミンA製剤、ビタミンB製剤、ビタミンC、ビタミンE、ビタミン複合剤、プロビタミンA (βカロチン) などが使用されている。



(2) イリソグラジンマレイン酸塩 (ガスロンN®)

粘膜防御保護作用による胃炎、胃潰瘍治療剤で2mg錠と4mg錠があり、1日4mg程度内服する。粘膜防御保護作用や抗炎症作用により口腔粘膜病変に対して有効との報告がある。

4) 抗アレルギー薬

口腔扁平苔癬に対して、抗アレルギー薬（アゼプチン®、リザベン®, 他）が有効との報告がある。

5) 抗不安薬

口腔扁平苔癬に対して、抗不安薬であるジアゼパム（セルシン®, ホリゾン®, 他）が有効との報告がある。

6) 消炎鎮痛薬

NSAIDやアセトアミノフェンなどの消炎鎮痛剤は接触痛や自発痛など、疼痛の改善に有効である。

7) ステロイド剤の内服治療

口腔扁平苔癬に対するステロイド剤の治療は、前述のように局所投与が一般的である。全身投与はステロイド局所療法が無効で、再発や増悪症例、広範に強い紅斑・びらん・潰瘍を伴う難治症例、口腔以外にも皮膚、外陰部、爪その他に強い合併症状を伴う症例などにおいて適応を考慮して使用される。プレドニゾン（プレドニン®, プレドニゾン®）が使用される。

プレドニン錠は5mg錠、プレドニゾン錠は5mg錠と1mg錠とがある。通常は0.5～1.5mg/kg/日で1日3回毎食後または1日2回朝食後内服で開始し、症状の改善をみて漸減する。30mg程度で短期間（5～7日）投与して終了することもある。

投与が2週間以上では減量は注意深く、15mg/日程度より通常維持量となる5mg/日程度までゆっくりと漸減する必要がある。

ステロイド剤の副作用である続発性副腎皮質機能不全、糖尿病、感染症の合併、消化管潰瘍、骨粗鬆症、睪炎、精神変調、うつ状態などの発生には十分な注意を払う必要がある。長期や頻回の使用は避け、可能ならステロイド剤の口腔局所療法に戻し、内服からの離脱を心掛ける。

4. 定期および長期経過観察の重要性

実際の治療では、単独の治療よりも複数の治療法が併用される。治療薬に反応し症状が改善しても、治療を中止すると再発し、症状の改善と増悪を繰り返すことが多い。悪性化の可能性については、常に念頭において経過観察するべきである。稀に自然軽快もあるが、病変の状況に対応した治療法の選択が必要となる。病変が消失しても、数か月後または1～2年後には再び病変が現れてくることもあり、定期的かつ長期的な経過観察は極めて重要である。

文 献

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

共同調査研究試料提供施設一覧
(施設所在地の北から南への順)

旭川医科大学医学部歯科口腔外科学講座, 北海道大学歯学部口腔診断内科学, 岩手医科大学歯学部口腔外科学講座顎口腔外科学分野, 岩手医科大学歯学部口腔外科学講座歯科口腔外科学分野, 東北大学大学院歯学研究科口腔診断学分野, 奥羽大学歯学部附属病院口腔外科学講座, 新潟大学歯学部総合研究科組織再建口腔外科学分野, 新潟大学歯学部総合研究科顎顔面口腔外科学分野, 日本歯科大学新潟生命歯学部口腔外科学講座, 独立行政法人国立病院機構栃木病院歯科口腔外科, 獨協医科大学口腔外科学講座, 自治医科大学歯科口腔外科学講座, 防衛医科大学校歯科口腔外科学, 日本大学松戸歯学部口腔外科学, 東京歯科大学市川総合病院オーラルメディシン歯科口腔外科, 千葉県立保健医療大学健康科学部歯科衛生学科, 東京医科歯科大学歯学部附属病院顎口腔外科, 日本大学歯学部附属病院口腔外科学第一講座, 日本大学医学部附属板橋病院歯科口腔外科, 鈴谷歯科医院, 鶴見大学歯学部口腔外科学第二講座, 神奈川歯科大学顎顔面外科学講座, 浜松医科大学附属病院歯科口腔外科, 岡崎市民病院口腔外科, 石川県立中央病院

歯科口腔外科, 愛知学院大学歯学部口腔病理学講座, 朝日大学歯学部口腔病態医療学講座口腔外科学分野, 奈良県立医科大学口腔外科学, 大阪大学大学院歯学研究科口腔外科学第二教室, 大阪歯科大学口腔病理学, 近畿大学医学部附属病院歯科口腔外科, 兵庫医科大学歯科口腔外科学, 神戸大学大学院医学研究科外科系講座口腔外科学分野, 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科口腔顎顔面外科学分野, 広島大学病院顎口腔頸部医学講座, 鳥取大学医学部歯科口腔外科学講座, 鳥根大学医学部歯科口腔外科学講座, 徳島大学歯学部口腔外科学第二講座, 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部口腔外科学分野, 高知大学医学部歯科口腔外科学, 九州歯科大学第二口腔外科学, 九州大学歯学研究院顎顔面腫瘍制御学分野, 久留米大学医学部歯科口腔医療センター, 熊本大学大学院生命科学研究部顎口腔病態学分野, 大分大学医学部歯科口腔外科学, 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科顎・口腔再生外科学分野, 鹿児島大学大学院歯学部総合研究科顎顔面機能再建学講座, 鹿児島大学大学院歯学部総合研究科口腔顎顔面外科学分野, 琉球大学医学部歯科口腔外科学

以上 48 施設