

口腔扁平苔癬の治療方法とその臨床評価に関する 文献レビューとタスクフォースコンセンサス

川 又 均^{1,5)} 伊 東 大 典²⁾ 津 島 文 彦³⁾
中 村 誠 司³⁾ 河 野 憲 司³⁾ 菅 原 由 美 子³⁾
森 山 雅 文³⁾ 岩 瀨 博 史³⁾ 安 彦 善 裕^{3,4)}
前 田 初 彦^{3,4)} 杉 田 好 彦^{3,4)} 長 谷 川 博 雅^{3,4)}
小 宮 山 雄 介⁵⁾ 白 石 怜⁵⁾ 和 久 井 崇 大⁵⁾

抄録：本稿は、日本口腔内科学会 OLP 委員会内の第二期口腔扁平苔癬ワーキンググループが、公開されている論文（国際誌、国内誌）を基に、口腔扁平苔癬に対して、現在行われている治療方法をレビューし、タスクフォースコンセンサスとして、その治療方法と効果判定の方法を記述的総説としてまとめた。今後、本邦で臨床治験などを行う上で、臨床・病理学的効果を評価する指標となれば幸いである。口腔扁平苔癬は、病態としてあるいは自覚・他覚症状として、急性（acute phase）か慢性（chronic phase）か、慢性であれば、慢性活動性（chronic active phase）か慢性非活動性（chronic nonactive phase）かを判断する必要がある。したがって、治療のゴールを、癌化の阻止を念頭に置きながら、完全治癒を目指すのか、慢性非活動性の維持を目指すのか、を明確にしなが、種々の治療方法を選択、開発していかなければならないと考えられる。

キーワード：口腔扁平苔癬、治療方法、治療評価、慢性活動性、慢性非活動性

緒 言

日本口腔内科学会 口腔扁平苔癬ワーキンググループでは、委員会報告として、2015年に本雑誌に『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』を発表した¹⁾。今回は、日本口腔内科学会 OLP 委員会内の第二期口腔扁平苔癬ワーキンググループが、公開されている論文（国際誌、国内誌）を基に、口腔扁平苔癬に対して、現在行われている治療方法をレビューし、第二報としてその治療方法と効果判定の方法を記述的総説としてまとめた。GRADE アプローチによる診療ガイドラインのように、統計学的にエビデンスのレベルを判断し、優れた治療方法や評価方法を提案するというものではないが、今後、本邦で臨床治験などを行う上で、臨床・病理学的効果を評価する指標になれば幸いである。本来であ

ば、エビデンスに基づいた GRADE アプローチにより検討するのが妥当であろうが、現時点で検討できた論文は治療方法に関するメタ解析やシステマティックレビュー（SR）、ランダム化前向き研究、非ランダム化前向き研究は少なく、症例集積、症例報告、後ろ向き観察研究がほとんどであった。ある SR では、28 の研究報告を検討し、ある治療が他の治療に対して臨床的に効果的であると結論づけるための高いエビデンスはないとしている²⁾。さらに、治療効果評価の時期、エンドポイントの設定、その評価方法などに関しても様々であった。したがって、報告されている論文を委員会で吟味し、タスクフォースコンセンサスとして意見をまとめた。なお、口腔扁平苔癬の原因や治療を考えるうえで、その発症や病態維持のメカニズムを解明することが重要であり、本稿とは別に、第二期口腔扁平苔癬ワーキンググループ・メカニズム班（伊東大典班長）により、口腔扁平苔癬発症の分子メカニズムについての総説を発表する予定である。

文献検索

Pubmed で “oral lichen planus” で発表年を絞らずに検索すると、1990 年ころから論文数が急増しており、3,520 編のフルテキストの論文が存在する。2011 年から 2022 年までの 10 年間で 2,022 編あり、“treatment” を加えると

¹⁾ 日本口腔内科学会 第二期口腔扁平苔癬ワーキンググループ（OLP 委員会）日本口腔内科学会委員委員長

²⁾ 日本口腔内科学会 第二期口腔扁平苔癬ワーキンググループ（OLP 委員会）日本口腔内科学会委員副委員長

³⁾ 日本口腔内科学会 第二期口腔扁平苔癬ワーキンググループ（OLP 委員会）日本口腔内科学会委員

⁴⁾ 日本臨床口腔病理学会委員

⁵⁾ 獨協医科大学医学部口腔外科講座（主任：川又 均教授）
〔受付：2023 年 10 月 27 日、受理：2023 年 11 月 21 日〕

922 編, さらに“evaluation”を加えると 258 編となった。その 258 編をタイトルで 1 次スクリーニングし, 英語のアブストラクトがある論文をピックアップすると 160 編となり, これらの論文のアブストラクトを 2 次スクリーニングし, 160 編すべての構造化抄録を作成することとした。医中誌で, 発表年を絞らずに“口腔扁平苔癬”で検索したところ, 原著で 308 編あり, 2005 年以降の論文をタイトルで 1 次スクリーニングすると 66 編となり, これらの論文を抄録で 2 次スクリーニングし, 66 編すべての構造化抄録を作成することとした。さらに, ステロイド全身投与, 心身医学的な治療・評価に関して, 病理組織学的な評価と免疫組織化学評価に関しては, ハンドサーチで論文を抽出し, 内容を検討した上で引用した。

現状の治療方法

前回の指針¹⁾でも治療方法について言及しているが, 日本あるいは海外から報告されている記述的総説や SR で記載されている方法を列挙する³⁻⁶⁾。日本において, 現時点で口腔扁平苔癬に対して保険適用を持つ薬剤はエトレチナートだけであるが, 催奇形性があるためにほとんど処方されていないようである。したがって, 実際には, 臨床症状・臨床所見として口腔粘膜炎, 口腔粘膜びらん, 口腔粘膜潰瘍などに対して保険適用がある薬剤が治療に用いられている⁷⁾。なお, 海外で使用されている薬剤の多くは, 日本においては保険適用がないことは認識しておく必要がある。なお, 日本皮膚科学会を中心に厚生労働科研の報告書として『重症型扁平苔癬診療ガイドライン(案)』が出されており, 皮膚扁平苔癬のみならず口腔扁平苔癬に対する治療方法もその推奨度がグレード分けされ提示されている(https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2013/133151/201324127A_upload/201324127A0004.pdf)⁷⁾。

1. 口腔ケア: 発症誘因・増悪因子の除去

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行う上でも非常に重要である。口腔衛生状態の改善が口腔扁平苔癬の病勢に及ぼす影響は病変の主座によっても異なり, 特に歯肉に及ぶ病変の病勢コントロールに有効である⁸⁾。重度の歯周病は増悪因子となるため⁹⁾, 歯周病治療とともにセルフケアができる環境を構築する。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, 柔らかい歯ブラシやタフトブラシなどの使用し, 専門的な口腔ケアも行うことが重要である。病変と直接接触している口腔内の歯科用金属, 歯科用充填材, 防腐剤, 芳香剤などを含む口腔内化粧品等も発症誘因や増悪因子になる可能性があるため, 対応を考慮する。齶蝕による歯の鋭縁

や不適合補綴物に対する対応と咀嚼機能の回復を目的とした治療も積極的に行う^{10,11)}。

口腔衛生状態や口腔機能の不良以外に, 口腔扁平苔癬の発症誘因あるいは増悪因子の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。因果関係が不明なものもあり, また除去・排除可能なものと不可能なものがあるが, 発症誘因あるいは増悪因子と考えられているものとしては, 薬物(非ステロイド抗炎症薬, 抗リウマチ薬, 降圧剤, 利尿剤, インターフェロン治療薬, 抗菌薬, 糖尿病治療薬, 抗うつ薬, 抗不安薬, 抗痙攣薬, 抗癌剤, 他)¹²⁾, 過労, ストレス¹³⁾, 肝炎(特に C 型肝炎)^{14,15)}, 喫煙¹⁶⁾, 口腔カンジダ症¹⁷⁾, ヘルペスウイルス感染症¹⁸⁾などがあげられる。

2. 局所療法

1) 含嗽薬・洗口剤

口腔内の清掃や消毒を目的とするが, 病変部に対して抗炎症作用を期待できるものもあり, 補助的に使用する¹⁹⁾。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 4%[®]), 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薬(ハチアズレ[®]), ポピドンヨード含嗽剤(ポピドンヨードうがい液 7%[®]), 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% トリアムシノロンマウスリンス²⁰⁾, デキサメタゾン含嗽²¹⁾, シクロスポリン(CSA)マウスリンス²²⁾, 1% ナノクルクミンゲルと 0.1% トリアムシノロンアセトニド混合の含嗽剤が用いられている²³⁾。Bakhshi らは, 0.1% トリアムシノロンアセトニド含嗽に 1% ナノクルクミンゲルを併用した際の有効性について RCT を行い, 治療効果は REU スコアリングシステム(後述)を用いて判定し, ナノクルクミンゲル併用含嗽群で有意に症状が改善したと報告している²³⁾。

2) ステロイド局所療法(軟膏塗布, 噴霧, 貼付, 含嗽, 局所注射)

口腔扁平苔癬に対して最も多く行われている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と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(あるいは有害事象)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 群と第 V 群が主体で, 時に第 III 群が使用される。報告されているステロイド外用剤としては, コルチコステロイド外用剤塗布²⁴⁻³⁰⁾, トリアムシノロン外用剤塗布(ケナログ[®])³¹⁻³⁷⁾, デキサメタゾン軟膏(デキササルチン[®])^{21,38)}, プロピオン酸ベクロメタゾン(サルコート[®]), 0.05% ベタメタゾン軟膏³⁹⁾, 0.05% クロベタゾール塗布^{34,37,40-42)}がある。Wang らは, 口腔扁平苔癬の治療における photobiomodulation therapy (PBMT) または photodynamic therapy (PDT) の効果

を検討し、ステロイド外用剤を PBMT あるいは PDT と比較したところ、VAS および重症度スコアに有意差はみられず、いずれも同程度の効果があることを示している²⁵⁾。Shipley らは、口腔扁平苔癬患者に対するクロベタゾールないしタクロリムス外用剤の応用とその他治療を比較した RCT のシステマティックレビューを行い、クロベタゾールないしタクロリムス外用剤の使用が症状の改善に有効であることを示している³⁰⁾。Thomas らは、口腔扁平苔癬に対し 1% クルクミンゲルと 0.1% トリアムシノロンアセトニド局所応用の有効性を比較するための RCT を行い、クルクミンゲルが臨床的に改善効果をもたらすことを示している。しかし、主薬として使用することは難しく、ステロイドによる治療後の維持を目的として使用することができると考察している³⁵⁾。Rogulj らは、非芳香族炭化水素のナフタレンの口腔扁平苔癬あるいは再発性アフタ性口内炎に対する治療効果を評価する目的で RCT を行い、ナフタレンと 0.05% ベタメタゾンプロピオン酸軟膏を比較している。その結果、いずれの治療薬でも口腔扁平苔癬病変と再発性アフタ性口内炎における臨床的スコア (REU スコアリングシステム) と VAS スコアの改善がみられ、それぞれの効果には有意差を認めないことを示している³⁹⁾。ステロイドの局所注射も報告されており^{43, 44)}、Liu らは潰瘍を伴う口腔扁平苔癬にベタメタゾンあるいはトリアムシノロンアセトニド注射薬の週 1 回の反復局所注射療法を行い、その治療効果を RCT により検討している。その結果、ベタメタゾン局所注射群で有意に臨床的に治癒と判定した症例が多かったが、疼痛改善に対する効果は両群で有意ではなかったことを報告している⁴⁴⁾。

3) 免疫抑制剤 (外用薬)

免疫抑制剤を外用薬として局所塗布する治療は海外で多くの報告があり、タクロリムス軟膏^{26, 37, 42, 45-54)}、ピメクロリムス軟膏^{47, 51, 53-55)}、シクロスポリン軟膏^{26, 51, 56)} が用いられている。Polizzi らは、0.1% タクロリムス軟膏と 10% 水酸化カルシウム、0.3% ヒアルロン酸、ウンベリフェロンおよびオリゴマープロアントシアニンで構成される抗炎症性含嗽薬の口腔扁平苔癬に対する治療効果を比較する RCT を行い、タクロリムス軟膏の応用が疾患重症度スコアの改善に有効であったことを報告している⁴⁹⁾。Sotoodian らは、カルシニューリン阻害薬の治療効果をシステマティックレビューにより検討し、従来の治療と比較して 0.1% タクロリムス軟膏と 1% ピメクロリムスクリームが高い臨床的効果を示すことを報告している⁵⁴⁾。Arduino らは、治療抵抗性の口腔扁平苔癬に対するピメクロリムスとタクロリムスの効果を比較した RCT を行い、いずれの局所応用でも同程度の病変の改善が認められたものの、ピメクロリムスの応用がより長期間治療効果を維持したと報告している⁴⁷⁾。Sonthalia らは、0.1% タクロリム

ス軟膏と 0.05% クロベタゾールプロピオン酸軟膏を比較する RCT を行い、タクロリムス軟膏がステロイド軟膏より有効であり、口腔扁平苔癬治療の第一選択薬として検討すべきと報告している⁴²⁾。これらの報告では、外用剤としての使用では、内服薬でみられるような全身性の有害事象は認められなかったとしており、局所治療として有用であるとしている。しかしながら、日本においては、タクロリムス外用剤は口腔扁平苔癬を含む口腔粘膜炎に対しての保険適応はなく、皮膚科からの報告があるものの、特定臨床研究としてのエビデンスの構築が待たれる。

4) ジメチルイソプロピルアズレン軟膏

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。効果は穏やかではあるが、長期連用が可能であり、慢性非活動性の場合の維持療法としては有効であると考えられる。

5) その他の局所療法

その他の局所療法として、0.05% レチノイド^{2, 56)}、PRP ゲル⁵⁶⁾、PRP 局注⁵⁷⁾、はちみつ、amlexanox 免疫モジュレーター⁵⁸⁾、フコダイン⁵⁹⁾、0.2% ヒアルロン酸³³⁾、2% カモミールゲル⁶⁰⁾、プロポリスゲル⁶¹⁾、ナフタレン⁶²⁾ の報告がある。Fu らは、IKK 阻害薬で免疫調整作用がある amlexanox 外用剤とデキサメサゾン外用剤の有効性を比較する RCT を行い、いずれも同程度の治療効果を認め、両群の間には臨床的治療効果ならびに VAS による疼痛抑制効果に有意差がないことを報告している。

6) 切除あるいはそれに準じる外科的治療

口腔扁平苔癬に対し、外科的切除の報告があるが⁶³⁾、あくまで診断が主な目的であり、補助的かつ特殊な治療と考えた方が良好であろう。局所ステロイド治療やその他の標準的な治療に反応せず、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考慮されるものである。病変除去にはメスによる外科的切除が最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、炭酸ガスレーザー^{64, 65)}、ダイオードレーザー^{29, 66-70)}、アルゴンプラズマ凝固療法⁷¹⁾ が報告されており、広範囲な病変にも応用可能であるが、しばしば再発も報告されている。上皮性異形成や悪性のものではないと診断されたうえでの症状緩和を目的とした治療と位置付けるべきであろう。Agha-Hosseini らは、低出力レーザー療法と炭酸ガスレーザー療法を比較する RCT を行い、低出力レーザーがより効果的に口腔扁平苔癬の症状を改善することを示している。また、Dillenburg らは、ダイオードレーザーとクロベタゾー

ルの局所応用の効果を比較する RCT を行い、ダイオードレーザーの方が、病変が完全に消失する割合が高く、ダイオードレーザーが 0.05%クロバタゾールよりも効果的であることを報告している⁶⁹⁾。

3. 全身治療

1) ステロイド内服

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、爪、外陰部、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。プレドニゾロンが使用されることが多い⁷²⁾。口腔扁平苔癬の症状を呈しているが基底膜域に C3 の沈着が見られる難治性の症例で局所ステロイド投与が無効であった 1 症例にプレドニゾロン内服で著効が見られたと報告されている⁷³⁾。このような症例は口腔扁平苔癬の症状を呈しているが粘膜天疱瘡との鑑別が困難な前駆病変である可能性も考慮しなければならない。同様に口腔扁平苔癬と診断された症例の粘膜炎が短期間のうちに激的な症状を呈するようになり、最終的に腫瘍随伴天疱瘡と診断され、ステロイド全身投与で改善した症例も報告されている⁷⁴⁾。口腔扁平苔癬と診断された症例にステロイド剤を全身投与する場合は、そ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、膝炎、精神変調、うつ状態などの発生には十分な注意を払うと同時に他の自己免疫疾患との鑑別に注意が必要である。長期や頻回の使用は避け、可能なら局所療法に戻し、内服からの離脱を心掛けるべきであろう。

2) 漢方薬・生薬

(1) 漢方薬

漢方薬は、あまり器質的変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、虚实、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には、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⁷⁵⁻⁷⁷⁾。

(2) 生薬

セファランチン（セファランチン[®]）はツヅラフジ科植物のビスコラウリン型アルカロイドを製剤としたもので、生体膜安定化作用、抗アレルギー作用、血液肝細胞増加作用、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、蝮咬傷が適応症である。口腔粘膜の炎症性病変にも抗炎症作用があり、経験的に有効性が示されており、口腔扁平苔癬に対しても高い有効性が示されている^{78,79)}。内服は 1 mg 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 錠から 6 錠、セファランチン末では 1 日 30mg を毎食後 1 日 3 回内服していることが多い。副作用として食思不振、胃部不快感、発疹、頭痛などの報告はあるが、それらの頻度は低く、通常は重篤な副作用もなく、長期投与が可能である。セファランチンは、日本において口腔扁平苔癬や口腔粘膜炎に対しての保険適用はないが、国内で出された臨床研究⁷⁹⁾を基に慣例的に処方が認められている自治体も多い。

その他、アロエベラ、シダーはちみつ、ケルセチン、クルクミン、芍薬由来多糖類、クルクミノイド⁸⁰⁾、クルクミン^{35,81-84)}、アロエベラ⁸⁵⁾といった生薬の使用が報告されている。Kalaskar らは、口腔扁平苔癬に対する生薬の治療効果に関するシステマティックレビューを行い、クルクミンとアロエベラを用いた 2 つの RCT で改善効果が示されたと報告しているが、これを裏付ける証拠が不十分と述べている⁸⁶⁾。Lv らは、クルクミンの口腔扁平苔癬に対する治療効果のシステマティックレビューを行い、クルクミンは安全な治療法であり、コルチコステロイドと合わせて補助的に応用することで、患者の口腔内の疼痛、灼熱感、臨床所見を軽減できると報告している⁸²⁾。Ali らは、アロエベラの疼痛抑制あるいは臨床的な改善効果を検討するためにシステマティックレビューを行い、コルチコステロイドの局所応用が標準的治療ではあるが、アロエベラがトリアムシノロンアセトニドと同程度の改善効果を示すことを報告している⁸⁵⁾。

3) ビタミン剤

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)⁸⁷⁾などが使用されているが、治療効果の有効性を示すエビデンスには乏しい。

4) 免疫調整剤

免疫調整剤の範疇に入れることのできる薬剤としては、マイコフェノレート・モフェティル^{55,88,89)}、メトトレキサート^{55,88,90,91)}、ヒドロキシクロロキン内服^{92,93)}、ハイドロキシクロロキン^{52,94)}、マレイン酸イルソグラジン²⁴⁾、サルファサラジンサルファ剤⁹⁵⁾、免疫グロブリン療法 (IVIG 療法)⁹⁶⁾の使用が報告されている。一定の効果が得られているようであるが、RCT 等によるエビデンスの構築が待たれる。

5) 向精神薬

口腔扁平苔癬の発症は進行に心理社会的背景の関与が示唆されており、実際に向精神薬も使用されている。ステロイドの局所療法のみよりも向精神薬を使用した方が、病変が有意に縮小したことを示した RCT⁹⁷⁾、ベンゾジアピン内服により有意な治療効果が得られたとの結果や⁹⁸⁾、向精神薬と心理療法が効果的であったとする報告がある⁹⁹⁾。一定の効果は期待できるものと考えるが、報告が少なく更な

る報告によるエビデンスの構築が待たれる。

臨床的な治療効果の判定方法

1. 自覚症状に対する評価項目

口腔扁平苔癬の病変部位の疼痛、灼熱感、食品に対する感覚鋭敏、生活の質などについて行われていた。複数のシステムティックレビューやメタアナリシスにおいては患者の疼痛を Visual Analog Scale (VAS) で評価しており、VAS は患者の自覚症状に対する評価方法として最も多く採用されている^{26, 32, 33, 38, 43, 51, 57, 59, 60, 64, 66, 68, 83, 92, 94, 100-111}。一方、NRS^{35, 112-115}を用いた報告もある。VAS は患者の痛みの評価が他覚的所見¹⁰⁹、生活の質¹⁰³、精神心理学的評価¹¹⁶とよく相関することが知られており、灼熱感についての評価も行われている^{59, 68, 117}。疼痛の質的評価、すなわち自発痛、接触痛などの誘発痛、発痛物質、疼痛が生じる状況に関する分析までは行われていない。

生活の質を評価する指標としては OHIP が多く採用されており^{23, 43, 60, 103, 118-120}、中でも OHIP-53 の簡易版として開発された OHIP-14 がよく利用されている。他にも、DLQI (Dermatology Life Quality Index)^{22, 114}、OHRQoL³²、COMDQ (Chronic Oral Mucosal Diseases Questionnaire)³⁸、EQ-VAS (EuroQol-Visual analogue scale)¹¹⁴、the Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)¹²¹ といった指標も用いられている。全般的な患者自覚症状の評価としては、PtGA (Patient's Global Assessment)¹¹⁴ と 12-PSS (12-Item Pruritus Severity Scale)¹¹⁴ が用いられている。

評価の簡便性、普及性、病勢との相関から自覚症状については、疼痛を VAS で評価することが一般的であると考えられる。

2. 他覚所見に対する評価項目

発赤、びらん、潰瘍などの病変の面積を直接あるいは画像上で評価し、スコアリングする方法が多く採用されており、Thongprason らの sign scale が最も多く用いられている^{31, 32, 51, 60, 67, 101, 102, 104, 105, 110, 115, 120, 122}。この評価方法は、レース状白斑に伴うびらんや発赤の面積が 1 cm² 以上か否かによりスコアリングしており、簡便かつ再現性も高く、複数のシステムティックレビューやメタアナリシスで採用されている。他には、REU Scoring system^{23, 94, 107-109} 病変の範囲を臨床写真など画像上で面積として計測して評価したもの^{33, 57, 106, 112, 123}、テルアピブ-サンフランシスコスケール⁹⁴、ABISIS (Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score)^{32, 124, 125}、臨床医による全般的な病変の評価として PGA (Physician's Global Assessment)¹¹⁴、独自に設定した臨床的評価^{66, 103} が用いられている。

病変の検出方法としていくつかの手法が新たに開発されており、蛍光観察による輝度、変動係数、輝度率による病

変評価^{32, 125, 126}、接触粘膜拡大鏡による上皮毛細血管 IPCL の形態評価¹²⁷、NBI (Narrow Band Imaging: 狭帯域光観察) による粘膜下毛細血管パターンの観察¹²⁸、OCT (Optical Coherence Tomography: 光干渉断層撮影) による粘膜微細構造の画像評価が検討されている⁴⁰。一方、唾液の酸化還元電位の測定による炎症の程度を評価することも検討されている¹¹²。また、CXCL10 の血清中濃度の測定による病勢の評価も検討されている¹²²。

病変の表面積による評価は疼痛などの自覚症状ともよく相関するため、表面積による他覚所見の評価は病勢の評価として妥当であろう。簡便性からは Thongprason Scale が扱いやすいが、病勢の変化は捉えにくく、治療効果判定方法としては REU Scoring system の方がより変化を捉えやすいと思われる。両者を直接比較した研究はないため、現時点では、目的に応じて、いずれかの方法による評価を行うことが望ましいと考える。

精神心理学的評価としては、主に疾病による不安や抑うつ状態の評価を目的とした質問紙法が用いられている。HDAS (Hospital Anxiety and Depression Scale) による評価が最も多く^{60, 118, 120, 124}、他に BDI (Beck Depression Inventory)¹²⁴、DASS (Depression Anxiety and Stress Scale)^{116, 129}、DASS-21 (Depression Anxiety and Stress Scale)^{116, 130}、the State-Trait Anxiety Inventory (STAI-s and STAI-t)、the Self Reporting Questionnaire-20 (SRQ-20)、TOPICOP^{116, 131} といった方法が用いられている。患者の性格特性の評価に NEO-FFI を用いたものもあった¹³²。HDAS は身体症状をもつ患者の不安とよくうつ状態を評価するために開発された質問紙法であり、わずか 14 項目の質問に回答することで利用者の負担も少なく、簡便に不安と抑うつ状態を評価することができ、評価結果は不安や抑うつなどの他の指標や医療面接による診断ともよく相関することが知られている。日本語版の HDAS も開発されており、導入が容易な方法であろう。その他、うつを簡便に評価する BDI や不安を簡便に評価する STAI は、一般的に用いられている質問紙法であり質問項目も少ないことから、HDAS と同様に歯科のチェアサイドでの活用に向いている。必要に応じて併用を考慮すべきであろう。

皮膚、粘膜、爪、毛髪などの他覚所見による扁平苔癬病変の全体的総合評価として LiPADI (Lichen Planus Activity and Damage Index) が開発されている¹¹⁴。

3. 検査による治療効果の判定方法

1) 血液検査による治療効果判定の可能性について

複数の観察研究により、口腔扁平苔癬患者の血中には炎症性サイトカインである IL-2, 6, 8, 12, TNF α や、炎症マーカーとなる CRP が健常者に対して高値であることが示されている^{67, 125, 133-135}。また、IgG 抗体の上昇が認められ、特にびらんを伴う口腔扁平苔癬患者では Des-3 抗体

やANA抗体などが出現することが示されている^{134, 136, 137}。中でも、IL-6はObertiらのシステマティックレビューにおいて口腔扁平苔癬患者で有意に上昇していることが示されている^{135, 138, 139}。

炎症に伴う酸化ストレスを指標による口腔扁平苔癬の評価も示されている¹⁴⁰⁻¹⁴²。さらに、血清中のFeと関連する分子となるヘモグロビンとフェリチンの低下とともにTIBCの上昇がみられ、亜鉛、カルシウム、ビタミンD、ビタミンB12、葉酸、ビタミンC、ビタミンE、UAの低下がみられている¹⁴³⁻¹⁴⁷。一方で、酸化ストレスマーカーであるMDA、8-isoprostane、活性酸素種の指標となるNOxやホモシスチンの上昇がみられている^{19, 125, 130, 144, 148, 149}。また、新たな血清マーカーとしてYKL-40とmir155の可能性が示されている^{80, 150}。これらの報告は、炎症性マーカー、サイトカイン、酸化ストレスマーカー、抗酸化能のモニタリングにより、治療効果を客観的に評価できる可能性を示している。

治療効果を検討した報告としては、抗炎症治療において、炎症性サイトカインであるIL-6とIL-8、酸化ストレスマーカー、血清のtotal antioxidant capacity(抗酸化能)の変化を指標とした報告がある^{53, 67, 88, 149, 151}。Eitaらは、ランダム化比較試験により抗酸化作用を持つカロテノイドであるリコピン内服とステロイド局所応用による治療を比較し、酸化ストレスマーカーである血清8-isoprostaneがリコピン投与8週後にステロイド局所応用群に比較して有意に低下したことを報告している¹⁴⁹。また、ステロイド、マイコフェノレート・モフェチル、タクロリムス等免疫抑制剤局所応用、免疫調整作用をもつレバミゾールの投与により、血中TNF α 、IL-6、IL-8、isoprostaneなどの炎症性サイトカインや酸化ストレスマーカーが低下することも示されている^{53, 67, 88, 151}。

2) 唾液検査による治療効果判定の可能性について

口腔扁平苔癬患者では唾液中にも変化が認められ、ストレスマーカーであるコルチゾールの上昇を認めることが示されている¹⁵²。また、酸化ストレスマーカーならびにIL-6やCRPといった炎症マーカーの上昇も示されている^{35, 70, 153}。さらに、新たなマーカーとしてmir138とサイクリンDの有用性が示されている¹⁵⁴。なお、唾液分泌量は口腔扁平苔癬患者で低下するが、コルチコステロイドの局所応用の治療では唾液分泌量は回復しないが、口腔乾燥感の自覚所見は改善するとの報告がある²⁸。

4. 病理組織、免疫組織化学染色による評価

口腔扁平苔癬の治療効果を病理組織学所見や免疫組織化学染色による特定分子の発現程度によって判定している報告はほとんどなく、渉猟しえたのは、細胞周期に関連しているcyclin dependent kinase (cdk) 4と樹状細胞を活性化するToll様受容体(TLR)9シグナルの信号伝達に関

与すると言われているCathepsin KおよびTLR4、TLR9の発現を免疫組織化学染色で評価している報告であった。いずれの報告も免疫抑制剤による治療が行われていた。Goelらは、ピメクロリムス軟膏単独とピメクロリムス軟膏にミコフェノール酸モフェチルまたはメトトレキサートを併用した3つの治療群において、健常人より高発現している口腔扁平苔癬患者の基底細胞上のcdk14の発現が治療により低下することを報告していた⁵⁵。さらに、タクロリムス軟膏の治療効果について、Siponenらは、口腔扁平苔癬患者では健常人よりも上皮内にCathepsin Kがより高く発現されており、治療によりその発現が低下することを報告している¹⁵⁵。また、口腔扁平苔癬患者の上皮ではTLR4とTLR9が高発現もされているが、タクロリムス軟膏による治療を行ってもその発現の低下は認められなかったと報告されている¹⁵⁶。

Taoらは、口腔扁平苔癬の病態形成における制御性T細胞(CD4+CD5+FoxP3+)の関与を示し、網状型とびらん型口腔扁平苔癬における制御性T細胞の発現を比較したところ、末梢血および組織のいずれにおいても網状型で有意に発現が高く、疾患の重症度と制御性T細胞の発現には負の相関があると示唆している。さらに治療効果の判定はしていないが、タクロリムス軟膏を4週間使用した治療後の末梢血中の制御性T細胞の割合は、治療前より高かったと報告している¹⁵⁷。制御性T細胞に関する報告はTaoら以外にも多く見られ、類似した結果を報告している¹⁵⁸⁻¹⁶¹。一方、Luらは、免疫組織化学染色において、健常粘膜と比較し口腔扁平苔癬の上皮細胞に有意にIL-23の発現、上皮下に有意にIL-17陽性細胞の浸潤を認め、IL-17陽性細胞は網状型よりもびらん型口腔扁平苔癬で有意に多いことを報告し¹⁶²、Xieらも、免疫組織化学染色において、健常粘膜と比較し口腔扁平苔癬の上皮下に有意にTh1サブセット(CD4+IFN- γ +)およびTh17サブセット(CD4+IL-17+)の浸潤を認め、萎縮・びらん型の方が網状型より多く検出されたと報告している¹⁶³。これらの結果よりTh17が口腔扁平苔癬の病態形成に関与していることが示唆され、Solimaniらは、乾癬の治療に使用されるセクキヌマブ(抗IL-17抗体)、ウスステキヌマブ(抗IL-12/IL-23抗体)またはグセルクマブ(抗IL-23抗体)を実際に急性慢性難治性粘膜-皮膚扁平苔癬患者および難治性口腔扁平苔癬患者に投与し、皮膚や口腔内の潰瘍やびらんの著名な改善、さらに治療前と比較し治療後の免疫組織化学染色においてTh1およびTh17サブセットの減少、末梢血においてIL17+T細胞の減少を認めたこと報告し、難治性扁平苔癬に対し、Th17が治療の標的となり得ることが示唆されたとしている¹⁶⁴。これらの報告以外にもTh17が口腔扁平苔癬の病態形成に関与していることを示した論文が多くみられる¹⁶⁵⁻¹⁶⁸。また、Shanらは、口腔扁

扁平苔癬の病態維持に CCL5-CCR5 軸が重要である可能性を報告している。CCL5 が口腔扁平苔癬の上皮細胞内に、その受容体である CCR5 が浸潤リンパ球上に発現していることを確認し、*in vitro* において CCL5-CCR5 の相互作用を CCR5 阻害剤にてブロックしたところ、T 細胞の増殖および遊走が抑制されたことを示し、CCR5 阻害薬が治療薬として有用である可能性を示している¹⁶⁹⁾。

治療効果判定における有用性についての明確な記述はないが、口腔扁平苔癬の病態形成や悪性化の指標として挙げられている分子は、治療評価の判定にも使用可能なものかもしれない。病態形成に関して、Li らは、補体制御タンパク質である CD46、CD55 および CD59 の基底細胞上の発現が、健常人より口腔扁平苔癬患者では減少していると報告している¹⁷⁰⁾。Shimada らは、健常人と比較し基底細胞上の CK19 の発現が減少し、通常認めない DSG-1 の発現を認めると報告している¹⁷¹⁾。Metwaly らは、口腔扁平苔癬患者において、上皮下のリンパ球浸潤と上皮層に発現する VEGF と iNOS の発現量が相関関係にあることを報告している¹⁷²⁾。三田村らは、有棘細胞層から基底層にかけてウロキナーゼタイププラスミノゲンアクチベーター (uPA) の発現を認め、そのレセプターである uPA レセプターがマクロファージおよび有棘細胞層から基底層にかけての口腔上皮細胞上の一部に認めると報告している¹⁷³⁾。また、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) の口腔扁平上皮細胞における発現についても検討し、MMP-2 と MMP-3 は uPA とほぼ同一部位に発現し、MMP-9 は基底層の変性を認める部位に発現を認めることから、口腔扁平苔癬の上皮層の病態形成に uPA、uPAR、MMPs が関与している可能性があると考えしている。Mitamura らは、頬粘膜の口腔扁平苔癬において、上皮層内の PCNA 陽性細胞および CD1a 陽性細胞が、健常な頬粘膜や萎縮型の口腔扁平苔癬より、網状型や斑状型の口腔扁平苔癬の方が多くいることを報告している¹⁷⁴⁾。Köse らは、健常粘膜と口腔扁平苔癬の上皮細胞上の幹細胞の発現を比較し、 $\alpha 6$ および $\beta 1$ integrins と melanoma-associated chondroitin sulphate proteoglycan (MCSP) の発現は口腔扁平苔癬で高く、Keratin15 の発現は口腔扁平苔癬で低いことを報告している¹⁷⁵⁾。野口らは、健常粘膜と口腔扁平苔癬の基底層から有棘細胞層におけるスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) の発現を比較し、口腔扁平苔癬の方が発現の増強が認められることを報告している¹⁷⁶⁾。

一方、悪性化の診断あるいは可能性の評価に関しては、太田は、悪性化した扁平苔癬としていない扁平苔癬を比較し、悪性化した扁平苔癬の口腔上皮細胞上に有意に podoplanin が高発現していることを報告している¹⁷⁷⁾。de Sousa らは、口腔扁平苔癬と上皮性異形成の上皮細胞上の PCNA、p53、bax、bcl-2 の発現を比較し、口腔扁平苔癬

は、p53 と bcl-2 は上皮性異形成と有意差なく、PCNA と bax は有意に発現量は少ないがいずれも発現していることから、悪性化する可能性があることを報告している¹⁷⁸⁾。Lingam らは、アポトーシスの制御に関与する Survivin の健常粘膜、口腔扁平苔癬、口腔扁平上皮癌における発現を比較し、口腔扁平苔癬は健常粘膜より発現量は高い一方で、口腔扁平上皮癌よりは低いことを報告している¹⁷⁹⁾。また、口腔扁平苔癬の中では、びらん型が網状型や斑状型より Survivin の発現が高いことも示しており、Survivin の発現が悪性化の指標になり得ると考察している。

口腔扁平苔癬は、急性から慢性の症状への反復が見られると同時に、口腔内での潰瘍やびらんによる二次的な慢性炎症像が多く見られる。このため、正確な病理診断を行うことがしばしば困難になる。さらに、病理組織学的に口腔扁平苔癬に似た病名として口腔扁平苔癬様病変 (OLL) および口腔扁平苔癬様異形成 (OLD) があり、これらの病名が混在している。OLL・OLD という病名が本当に必要なのかは、現在でも疑問視されている。遺伝子的検索やトランスクリプトミクスおよび免疫表現型のプロフィールでは、口腔扁平苔癬と口腔上皮性異形成 (OED) が異なることや、口腔扁平苔癬と OLD は類似していることが報告されている¹⁸⁰⁾。このことは、口腔扁平苔癬と臨床診断された病変内に口腔上皮性異形成 (OED) がある場合は、OED と診断すべきであることを示している。これは、OED が認められた場合、その悪性化率が高くなり、OED として治療すべきであり、口腔扁平苔癬とは明確に区別する必要がある。また、口腔扁平苔癬と OLD は遺伝子的検索やトランスクリプトミクスおよび免疫表現型のプロフィールが類似していることから、病理組織学的には OLL・OLD という病名は不要で、口腔扁平苔癬もしくは異型性がある場合は OED を使用することが望まれる。

治療・治療評価に関するタスクフォースコンセンサス

口腔扁平苔癬は細胞性免疫反応の異常に関連した慢性の炎症性疾患であり、低い頻度ではあるが悪性転化が起こりうる疾患である。従って、慢性の炎症性疾患としての治療に留まらず、悪性転化を起こしうる疾患として注意を払う必要がある。

文献的には種々の局所治療や全身治療が行われているが、現状では発症メカニズムが解明されておらず、原因治療として細胞性免疫反応の異常を根本的に改善する方法がないことを考えると、侵襲的で強力な局所治療 (生検目的以外の切除、焼灼、very strong や strongest のステロイド軟膏や免疫抑制剤の継続的な塗布など) や全身的な免疫抑制治療 (ステロイドや免疫抑制剤の継続投与、抗体治療薬や分子標的治療薬) は、益が害を大きく上回ると判断された場合にのみ施行されるべきであろう。それらの治療で

口腔扁平苔癬が一時的に治癒あるいは改善したとしても、再発・再燃を起こす症例が多いことも懸念される。そのため、治療方法としては、重篤な有害事象なく、長期に継続できる治療方法を選択し、病状を安定させ、食事摂取などの障害をなくすとともに、長期にわたって悪性転化の有無を注意深く確認することが求められる。

口腔扁平苔癬は、粘膜の発赤、びらん、潰瘍により、自覚症状（自発痛、接触痛）を伴い発症する症例（赤色型）（Fig. 1A）と、ほとんど自覚症状のない慢性炎症（赤色調を呈する粘膜に白色レース状の角化病変が存在する）として発症する症例（白色型）（Fig. 1B）があると思われる¹⁾。自覚症状を呈する症例（赤色型）も、自然経過あるいは治療により、治癒あるいは慢性化して自覚症状がなくなる症例（白色型への移行）が多い。一方、白色型が慢性に経過する過程で、粘膜のびらんや潰瘍が生じ、自覚症状が見られるようになり（赤色型への移行）、再度、強度の高い治療を必要とする症例も少なくない。また、赤色型の強い自覚症状を持続的に呈している症例は継続して強度の高い治療が必要になる。白色型の症例においては、慢性の病態が存在するものの、自覚症状を全く伴わず、歯科医院等でその病変を指摘されることも少なくない。このような病態や経過を示すことから、口腔扁平苔癬は、『免疫が関与する慢性の炎症性粘膜疾患』と呼ばれている。報告されている治療方法や治療効果に関する論文をみると、ほとんどの論文では、急性症状が見られる症例（赤色型）に対して、その自覚症状や他覚所見が一定期間（数か月から長くて1年）消退したか（白色型への変換と維持）を評価しているようである。

他臓器の炎症性疾患を見てみると、肝炎の診断では急性か慢性か、慢性であれば活動性か非活動性か、が区別される。口腔扁平苔癬の臨床的な治療効果を判定するためには、このような概念を導入し、病態としてあるいは自覚・

他覚症状として、急性（acute phase）か慢性（chronic phase）か、慢性であれば、慢性活動性（chronic active phase）か慢性非活動性（chronic nonactive phase）かを判断する必要があるのかもしれない。このような考えの元に、治療のゴールを、癌化の阻止を念頭に置きながら、完全治癒を目指すのか、慢性非活動性の維持を目指すのか、を明確にしながら、種々の治療方法を選択、開発していかなければならないと考えられる。

報告されている口腔扁平苔癬の治療方法や治療効果の評価方法の中で、日常臨床でどれが相応しいかを定めることは困難と思われるが、他覚所見、自覚所見（生活の質を含む）、精神心理的評価など多角的に評価することが必要であると考えられる。他覚所見の評価方法としては、REUSコアやThongprasonのsign scaleなど病変の面積（広がり）を元に病勢を評価することが望ましく、自覚所見の評価としては、疼痛が鋭敏な指標と考えられるためにVASでの評価が望ましいと考える。病理組織学的評価としては、浸潤リンパ球の程度、基底細胞の液化変性の程度、角化異常の程度などが指標になると考えられる。免疫組織学的な治療効果の指標としては、口腔扁平苔癬の発症メカニズムを勘案して、制御性T細胞、Th17、CCL5-CCR5発現の変化が適切ではないかと考える。血液検査による評価としては、IL-6が有用である可能性があり、局所での産生を免疫組織学的染色などで確認する意義があるかも知れない。また、疼痛のもたらす日常生活上の障害を総合的に評価するために、OHIP-14などの生活の質を評価する指標を導入することが望ましいと考える。一方、心理社会的背景が発症と増悪のリスクとなるばかりでなく、病悩期間が長くなると二次的に精神症状を伴うこともあるため、HDASなどでのスクリーニングや配慮が必要であろう。精神心理的評価では、抑うつ、不安、重度のストレスを伴っている可能性があるため、精神医学的アプローチが

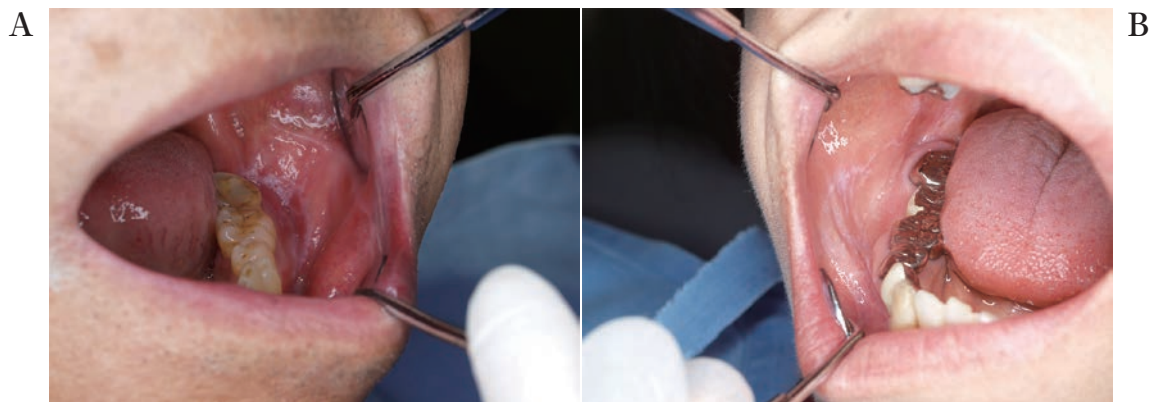


Fig. 1 口腔扁平苔癬

A: 赤色型
B: 白色型

必要かどうかを考えるきっかけになると考えられる。また、VASやOHIP-14は、急性、慢性活動性、慢性非活動性を分ける場合においても用いることができ、有用ではないかと考えられる。

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

- 小宮山一雄, 伊東大典, 神部芳則, 他: 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. 日本口腔内科学会雑誌 21: 49-57, 2015.
- Petruzzi M, Lucchese A, Lajolo C, et al: Topical retinoids in oral lichen planus treatment: an overview. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 226: 61-67, 2013.
- 太田耕司, 鳴瀬貴子, 島末 洋, 他: 口腔扁平苔癬130例の臨床的検討. 日本口腔診断学会雑誌 30: 151-156, 2017.
- Mankapure PK, Humbe JG, Mandale MS, et al: Clinical profile of 108 cases of oral lichen planus. *Journal of Oral Science* 58: 43-47, 2016.
- 大田原宏美, 神部芳則, 篠崎泰久, 他: 口腔扁平苔癬の臨床型分類に関する検討. 日本口腔内科学会雑誌 22: 8-12, 2016.
- Sridharan K and Sivaramkrishnan G: Interventions for oral lichen planus: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Australian Dental Journal* 66: 295-303, 2021.
- 井川 健: 重症扁平苔癬治療ガイドライン(案). 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年度研究報告書 9-40, 2014.
- Albaghli F, Zhou Y, Hsu C-C, et al: The effect of plaque control in the treatment of oral lichen planus with gingival manifestations: a systematic review. *Community Dental Health* 38: 112-118, 2021.
- Sanadi RM, Khandekar PD, Chaudhari SR, et al: Association of periodontal disease with oral lichen planus: a systematic review and meta analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology: JOMFP* 27: 173-180, 2023.
- 村野 好, 神部芳則, 井上千恵子, 他: 口腔扁平苔癬(びらん型)に対する口腔衛生管理の実践. 日本口腔内科学会雑誌 23: 40-45, 2017.
- Romano F, Arduino PG, Maggiora M, et al: Effect of a structured plaque control on MMP-1 and MMP-9 crevicular levels in patients with desquamative gingivitis associated with oral lichen planus. *Clinical Oral Investigations* 23: 2651-2658, 2019.
- Yousefi H and Abdollahi M: An Update on Drug-induced Oral Reactions. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences: A Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences* 21: 171-183, 2018.
- De Porrás-Carrique T, González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, et al: Depression, anxiety, and stress in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations* 26: 1391-1408, 2022.
- Nosratzahi T: Oral lichen planus: an overview of potential risk factors, biomarkers and treatments. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 19: 1161-1167, 2018.
- 大野清二, 北村直也, 笹部衣里, 他: 慢性C型肝炎患者に生じた口腔扁平苔癬の臨床的検討. 日本口腔内科学会雑誌 27: 52-58, 2021.
- Casparis S, Borm JM, Tektas S, et al: Oral lichen planus (OLP), oral lichenoid lesions (OLL), oral dysplasia, and oral cancer: retrospective analysis of clinicopathological data from 2002-2011. *Oral and Maxillofacial Surgery* 19: 149-156, 2015.
- Rodriguez-Archilla A and Fernandez-Torralbo S: Candida species colonization in oral lichen planus: a meta-analysis. *International Journal of Health Sciences* 16: 58-63, 2022.
- Vijayan AK, Muthukrishnan A, Velayudhannair V, et al: Expression of human papillomavirus 16 and 18 DNA in oral lichen planus using polymerase chain reaction. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* 26: 495-500, 2022.
- Amirchaghmaghi M, Hashemy SI, Alirezaei B, et al: Evaluation of plasma isoprostane in patients with oral lichen planus. *Journal of Dentistry (Shiraz, Iran)* 17: 21-25, 2016.
- Mansourian A, Agha-Hosseini F, Kazemi HH, et al: Salivary oxidative stress in oral lichen planus treated with triamcinolone mouthrinse. *Dental Research Journal* 14: 104-110, 2017.
- Park SY, Lee HJ, Kim SH, et al: Factors affecting treatment outcomes in patients with oral lichen planus lesions: a retrospective study of 113 cases. *Journal of Periodontal & Implant science* 48: 213-223, 2018.
- Monshi B, Ellersdorfer C, Edelmayer M, et al: Topical cyclosporine in oral lichen planus-a series of 21 open-label, biphasic, single-patient observations. *Journal of Clinical Medicine* 10, 2021.
- Bakhshi M, Gholami S, Mahboubi A, et al: Combination Therapy with 1% nanocurcumin gel and 0.1% triamcinolone acetonide mouth rinse for oral lichen planus: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Dermatology Research and Practice* 2020 4298193, 2020.
- 乾 明成, 伊藤良平, 石崎 博, 他: 最近10年間の口腔扁平苔癬80例に関する臨床的観察. 有病者歯科医療 25: 354-358, 2016.
- Wang B, Fan J, Wang L, et al: Photobiomodulation therapy/photodynamic therapy versus steroid therapy for oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery* 39: 145-154, 2021.
- Lodi G, Manfredi M, Mercadante V, et al: Interventions for treating oral lichen planus: corticosteroid therapies. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: CD001168, 2020.
- Kurt MH, Kolsuz ME and Eren H: Corticosteroid injection in treatment of persistent oral lichen planus: three cases. *Dermatologic Therapy* 32: e13015, 2019.
- Al-Janaby H, El-Sakka H, Masood M, et al: Xerostomia and salivary gland hypofunction in patients with oral lichen planus before and after treatment with topical corticosteroids. *The Open Dentistry Journal* 11: 155-163, 2017.
- El Shenawy HM and Eldin AM: A comparative evaluation of low-level laser and topical steroid therapies for the treatment of erosive-atrophic lichen planus. *Macedonian Journal of Medical Sciences* 3: 462-466, 2015.
- Shiple CA and Spivakovsky S: Tacrolimus or clobetasol

- for treatment of oral lichen planus. *Evidence-based Dentistry* 17 : 16, 2016.
- 31) Jurczynszyn K, Trzeciakowski W, Kozakiewicz M, et al: Fractal Dimension and texture analysis of lesion autofluorescence in the evaluation of oral lichen planus treatment effectiveness. *Materials (Basel, Switzerland)* 14, 2021.
 - 32) Zborowski J, Kida D, Szarwaryn A, et al: A comparison of clinical efficiency of photodynamic therapy and topical corticosteroid in treatment of oral lichen planus: a split-mouth randomised controlled study. *Journal of Clinical Medicine* 10, 2021.
 - 33) Hashem AS, Issrani R, Elsayed TEE, et al: Topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus: a comparative study. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry* 10 : e12385, 2019.
 - 34) Gonzalez-Moles MA, Bravo M, Gonzalez-Ruiz L, et al: Outcomes of oral lichen planus and oral lichenoid lesions treated with topical corticosteroid. *Oral Diseases* 24 : 573-579, 2018.
 - 35) Thomas AE, Varma B, Kurup S, et al: Evaluation of efficacy of 1% curcuminoids as local application in management of oral lichen planus-interventional study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 11 : ZC89-ZC93, 2017.
 - 36) Piñas L, García-García A, Pérez-Sayáns M, et al: The use of topical corticosteroides in the treatment of oral lichen planus in Spain: a national survey. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* 22 : e264-e269, 2017.
 - 37) Sivaraman S, Santham K, Nelson A, et al: A randomized triple-blind clinical trial to compare the effectiveness of topical triamcinolone acetonate (0.1%), clobetasol propionate (0.05%), and tacrolimus orabase (0.03%) in the management of oral lichen planus. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences* 8 : S86-S89, 2016.
 - 38) Villa A, Sankar V, Bassani G, et al: Dexamethasone solution and dexamethasone in Mucolox for the treatment of oral lichen planus: a preliminary study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 129 : 585-590, 2020.
 - 39) Rogulj AA, Z Alajbeg I, Brailo V, et al: Topical NAVS naphthalan for the treatment of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis: a double blind, randomized, parallel group study. *PloS One* 16 : e0249862, 2021.
 - 40) Gambino A, Cabras M, Cafaro A, et al: Preliminary evaluation of the utility of optical coherence tomography in detecting structural changes during photobiomodulation treatment in patients with atrophic-erosive oral lichen planus. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 34 : 102255, 2021.
 - 41) Said Z, Murdoch C, Hansen J, et al: Corticosteroid delivery using oral mucosa equivalents for the treatment of inflammatory mucosal diseases. *European Journal of Oral Sciences* 129 : e12761, 2021.
 - 42) Sonthalia S and Singal A: Comparative efficacy of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol propionate 0.05% ointment in oral lichen planus: a randomized double-blind trial. *International Journal of Dermatology* 51 : 1371-1378, 2012.
 - 43) Lee YC, Lee JS, Jung AR, et al: Factors Affecting the Result of Intralesional Corticosteroid Injection in Patients With Oral Lichen Planus. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* 11 : 205-209, 2018.
 - 44) Liu C, Xie B, Yang Y, et al: Efficacy of intralesional betamethasone for erosive oral lichen planus and evaluation of recurrence: a randomized, controlled trial. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 116 : 584-590, 2013.
 - 45) Ribero S, Stieger M, Quaglino P, et al: Efficacy of topical tacrolimus for oral lichen planus: real-life experience in a retrospective cohort of patients with a review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 29 : 1107-1113, 2015.
 - 46) Resende JPM, Chaves M das GAM, et al: Oral lichen planus treated with tacrolimus 0.1%. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 6 : 917-921, 2013.
 - 47) Arduino PG, Carbone M, Della Ferrera F, et al: Pimecrolimus vs. tacrolimus for the topical treatment of unresponsive oral erosive lichen planus: a 8 week randomized double-blind controlled study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 28 : 475-482, 2014.
 - 48) 福永大二郎, 吉川博政, 吉田将律, 他 : 口腔扁平苔癬に対するタクロリムスの使用に関する検討. *有病者歯科医療* 26 : 280-287, 2017.
 - 49) Polizzi A, Santonocito S, Lo Giudice A, et al: Analysis of the response to two pharmacological protocols in patients with oral lichen planus: A randomized clinical trial. *Oral Diseases* 29 : 755-763, 2023.
 - 50) Su Z, Hu J, Cheng B, et al: Efficacy and safety of topical administration of tacrolimus in oral lichen planus: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 51 : 63-73, 2022.
 - 51) Sun S-L, Liu J-J, Zhong B, et al: Topical calcineurin inhibitors in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Dermatology* 181 : 1166-1176, 2019.
 - 52) Bendas ER, Abdullah H, El-Komy MHM, et al: Hydroxychloroquine niosomes: a new trend in topical management of oral lichen planus. *International Journal of Pharmaceutics* 458 : 287-295, 2013.
 - 53) Vohra S, Singal A and Sharma SB: Clinical and serological efficacy of topical calcineurin inhibitors in oral lichen planus: a prospective randomized controlled trial. *International Journal of Dermatology* 55 : 101-105, 2016.
 - 54) Sotoodian B, Lo J and Lin A: Efficacy of Topical Calcineurin Inhibitors in Oral Lichen Planus. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 19 : 539-545, 2015.
 - 55) Goel S and Khurana N: Effects of Mycophenolate Mofetil, Methotrexate and Pimecrolimus on cdk4 and p16 in Erosive Oral Lichen Planus. *Indian Journal of Dermatology* 66 : 490-495, 2021.
 - 56) Loré B, Saraceno R, Poladas G, et al: Oral lichen planus: therapy and phenotype. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia* 153 : 459-463, 2018.
 - 57) Sethi Ahuja U, Puri N, More CB, et al: Comparative

- evaluation of effectiveness of autologous platelet rich plasma and intralesional corticosteroids in the management of erosive oral Lichen planus- a clinical study. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research* 10 : 714-718, 2020.
- 58) Fu J, Zhu X, Dan H, et al: Amlexanox is as effective as dexamethasone in topical treatment of erosive oral lichen planus: a short-term pilot study. *Oral surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 113 : 638-643, 2012.
- 59) 栗原清佳, 塚本 光, 塩竈素直, 他: 難治性口腔扁平苔癬に対するフコイダンの治療効果に関する検討. *日本統合医療学会誌* 5 : 73-77, 2012.
- 60) Lopez Jornet P and Aznar-Cayuela C: Efficacy of topical chamomile management vs. placebo in patients with oral lichen planus: a randomized double-blind study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 30 : 1783-1786, 2016.
- 61) Joshy A, Doggalli N, Patil K, et al: To evaluate the efficacy of topical propolis in the management of symptomatic oral lichen planus: a randomized controlled trial. *Contemporary Clinical Dentistry* 9 : 65-71, 2018.
- 62) Bakhtiari S, Toosi P, Dolati F, et al: Evaluation of Salivary Secretor Status of Blood Group Antigens in Patients with Oral Lichen Planus. *Medical Principles and Practice* 25 : 266-269, 2016.
- 63) Arcuri F, Stellin L, Gatti A, et al: Surgical approach to oral lichen planus by submucosal autologous fat grafting. *The Journal of Craniofacial Surgery* 24 : e258-e260, 2013.
- 64) 松本耕祐, 榎本由依, 小野真高, 他: 口腔扁平苔癬に対する炭酸ガスレーザー蒸散療法の臨床評価に関する前向き研究. *日本レーザー歯学会誌* 26 : 124-129, 2015.
- 65) Agha-Hosseini F, Moslemi E and Mirzaii-Dizgah I: Comparative evaluation of low-level laser and CO₂ laser in treatment of patients with oral lichen planus. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 41 : 1265-1269, 2012.
- 66) Arora KS, Bansal R, Mohapatra S, et al: Prevention of malignant transformation of oral leukoplakia and oral lichen planus using laser: an observational study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 19 : 3635-3641, 2018.
- 67) Othman NA, Shaker OG, Elshenawy HM, et al: The effect of diode laser and topical steroid on serum level of TNF- α in oral lichen planus patients. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* 8 : e566-e570, 2016.
- 68) Elshenawy HM, Eldin AM and Abdelmonem MA: Clinical Assessment of the Efficiency of Low Level Laser Therapy in the Treatment of Oral Lichen Planus. *Macedonian Journal of Medical Sciences* 3 : 717-721, 2015.
- 69) Dillenburg CS, Martins MAT, Munerato MC, et al: Efficacy of laser phototherapy in comparison to topical clobetasol for the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. *Journal of Biomedical Optics* 19 : 68002, 2014.
- 70) Cafaro A, Arduino PG, Massolini G, et al: Clinical evaluation of the efficiency of low-level laser therapy for oral lichen planus: a prospective case series. *Lasers in Medical Science* 29 : 185-190, 2014.
- 71) 青木実紀, 神部芳則, 大多和薫: 口腔扁平苔癬のびらん病変に対するアルゴンプラズマ凝固療法. *日本口腔粘膜学会雑誌* 10 : 1-5, 2004.
- 72) Lu SY, Chang TF and Lin CJ: Treatment effectiveness of levamisole plus prednisolone on oral lichen planus patients with emphasis on levamisole-induced agranulocytosis or pancytopenia. *Journal of the Formosan Medical Association* 118 : 1193-1201, 2019.
- 73) Hashimoto T, Fukuda A, Himejima A, et al: Ten cases of severe oral lichen planus showing granular C3 deposition in oral mucosal basement membrane zone. *European Journal of Dermatology: EJD* 25 : 539-547, 2015.
- 74) 川又 均, 野村有希, 山川賀子, 他: Castleman 病に伴う腫瘍随伴性天疱瘡の 1 例. *日本口腔外科学会雑誌* 56 : 9-13, 2010.
- 75) Momota Y, Takano H, Kani K, et al: Oral Lichen Planus Well-Treated with Kampo Medicines: Two Case Reports. *IOSR Journal of Medical Sciences* 18 : 68-72, 2019.
- 76) 佐藤田鶴子, 吉成伯夫, 宗村 治, 他: 口腔粘膜疾患に対する半夏瀉心湯の使用経験. *歯科薬物療法* 4 : 1-10, 1985.
- 77) 桑原 徹, 廣安一彦, 土川幸三: ステロイド含嗽無効口腔扁平苔癬に十全大補湯が奏効した 1 例. *漢方医学* 31 : 107-109, 2007.
- 78) 村上幸生, 香村亜希子, 岡田知之, 他: セファランチン®の投与によって改善した口腔扁平苔癬の 1 例. *日本口腔診断学会雑誌* 30 : 28-31, 2017.
- 79) 菅原由美子, 神部芳則, 笹野高嗣, 他: 口腔扁平苔癬に対する Cepharanthine の臨床効果に関する後方視的多施設共同研究. *日本口腔内科学会雑誌* 22 : 59-67, 2016.
- 80) Hu J-Y, Zhang J, Ma J-Z, et al: MicroRNA-155-IFN- γ Feedback loop in CD4(+)T Cells of erosive type oral lichen planus. *Scientific Reports* 5 : 16935, 2015.
- 81) Jimson S, Balachader N, Anita N, et al: Immunologically mediated oral diseases. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences* 7 : S209-S212, 2015.
- 82) Lv KJ, Chen TC, Wang GH, et al: Clinical safety and efficacy of curcumin use for oral lichen planus: a systematic review. *The Journal of Dermatological Treatment* 30 : 605-611, 2019.
- 83) Nosratzahi T, Arbabi-Kalati F, Hamishehkar H, et al: Comparison of the effects of curcumin mucoadhesive paste and local corticosteroid on the treatment of erosive oral lichen planus lesions. *Journal of the National Medical Association* 110 : 92-97, 2018.
- 84) Chainani-Wu N, Collins K and Silverman SJ: Use of curcuminoids in a cohort of patients with oral lichen planus, an autoimmune disease. *Phytomedicine* 19 : 418-423, 2012.
- 85) Ali S and Wahbi W: The efficacy of aloe vera in management of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases* 23 : 913-918, 2017.
- 86) Kalaskar AR, Bhowate RR, Kalaskar RR, et al: Efficacy of herbal interventions in oral lichen planus: a systematic review. *Contemporary Clinical Dentistry* 11 : 311-319, 2020.
- 87) Buajeeb W, Kraivaphan P, Amornchat C, et al: Reduction of micronuclei in oral lichen planus supplemented with beta-carotene. *Journal of Oral Science* 50 : 461-467, 2008.
- 88) Goel S, Marwah A, Kaushik S, et al: Role of serum interleukin-6 in deciding therapy for multidrug resistant oral lichen planus. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* 7 : e477-e482, 2015.

- 89) Wee JS, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, et al: Efficacy of mycophenolate mofetil in severe mucocutaneous lichen planus: a retrospective review of 10 patients. *The British Journal of Dermatology* 167 : 36-43, 2012.
- 90) Chauhan P, De D, Handa S, et al: A prospective observational study to compare efficacy of topical triamcinolone acetonide 0.1% oral paste, oral methotrexate, and a combination of topical triamcinolone acetonide 0.1% and oral methotrexate in moderate to severe oral lichen planus. *Dermatologic Therapy* 31 : 2018.
- 91) Lajevardi V, Ghodsi SZ, Hallaji Z, et al: Treatment of erosive oral lichen planus with methotrexate. *Journal of the German Society of Dermatology* 14 : 286-293, 2016.
- 92) Yeshurun A, Bergman R, Bathish N, et al: Hydroxychloroquine sulphate therapy of erosive oral lichen planus. *The Australasian Journal of Dermatology* 60 : e109-e112, 2019.
- 93) Rivas-Tolosa N, Requena C, Llombart B, et al: Antimalarial drugs for the treatment of oral erosive lichen planus. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 232 : 86-90, 2016.
- 94) Raj SC, Baral D, Garhnayak L, et al: Hydroxychloroquine—a new treatment option for erosive oral lichen planus. *Indian Journal of Dental Research* 32 : 192-198, 2021.
- 95) Jeong SH, Na HS, Park SH, et al: Topical sulfasalazine for unresponsive oral lichen planus. *Quintessence International (Berlin, Germany)* 47 : 319-327, 2016.
- 96) Bender A, Fix C, Eubel V, et al: Adjuvant high-dose intravenous immunoglobulins for recalcitrant erosive oral lichen planus: mixed clinical responses. *European Journal of Dermatology* 28 : 496-501, 2018.
- 97) Delavarian Z, Javadzadeh-Bolouri A, Dalirsani Z, et al: The evaluation of psychiatric drug therapy on oral lichen planus patients with psychiatric disorders. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal* 15 : e322-e327, 2010.
- 98) Guarneri F, Guarneri C and Marini H: Oral lichen planus and neurogenic inflammation: new observations and therapeutic implications from four clinical cases. *Dermatologic Therapy* 27 : 206-210, 2014.
- 99) Song X, Wu X, Wang C, et al: Treatment of Oral Lichen Planus With a Focus on Psychological Methods. *Frontiers in Psychiatry* 12 : 731093, 2021.
- 100) You Y, Huang X, Chen Y, et al: Efficacy and safety of traditional Chinese medicine for erosive oral lichen planus: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine* 99 : e23375, 2020.
- 101) He Y, Deng J, Zhao Y, et al: Efficacy evaluation of photodynamic therapy for oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* 20 : 302, 2020.
- 102) Kia SJ, Basirat M, Mortezaie T, et al: Comparison of oral Nano-Curcumin with oral prednisolone on oral lichen planus: a randomized double-blinded clinical trial. *BMC Complementary Medicine and Therapies* 20 : 328, 2020.
- 103) Gabriella D, Klemens R, Xiao-Hui R-F, et al: Effect of personality traits on the oral health-related quality of life in patients with oral lichen planus undergoing treatment. *Clinical Oral Investigations* 25 : 2381-2389, 2021.
- 104) Suvarna C, Chaitanya NC, Ameer S, et al: A Comparative Evaluation on the Effect of Oral Zinc 50mg with or without 0.1% Triamcinolone Orabase on Oral Lichen Planus. *International Journal of Applied & Basic Medical Research* 10 : 54-58, 2020.
- 105) Lavaee F and Shadmanpour M: Comparison of the effect of photodynamic therapy and topical corticosteroid on oral lichen planus lesions. *Oral Diseases* 25 : 1954-1963, 2019.
- 106) Sulewska M, Duraj E, Sobaniec S, et al: A clinical evaluation of efficacy of photodynamic therapy in treatment of reticular oral lichen planus: a case series. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 25 : 50-57, 2019.
- 107) Rakesh N, Clint JB, Reddy SS, et al: Clinical evaluation of photodynamic therapy for the treatment of refractory oral Lichen planus—a case series. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 24 : 280-285, 2018.
- 108) Nasr MM, Ebrahim HM, Khattab FM, et al: Bacillus Calmette-Guerin, polysaccharide nucleic acid in the treatment of cutaneous and oral lichen planus. *Dermatologic Therapy* 31 : e12591, 2018.
- 109) Gobbo M, Rupel K, Zoi V, et al: Scoring systems for Oral Lichen Planus used by differently experienced raters. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal* 22 : e562-e571, 2017.
- 110) Amirchaghmaghi M, Pakfetrat A, Delavarian Z, et al: Evaluation of the efficacy of curcumin in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 10 : ZC134-ZC137, 2016.
- 111) Amirchaghmaghi M, Delavarian Z, Iranshahi M, et al: A randomized placebo-controlled double blind clinical trial of quercetin for treatment of oral lichen planus. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects* 9 : 23-28, 2015.
- 112) 岩本 修, 轟 圭太, 青木修子, 他: 口腔粘膜疾患に対するオゾンナノバブル水の臨床効果—口腔扁平苔癬と口腔白板症への応用—. *日本口腔診断学会誌* 24 : 389-396, 2011.
- 113) de Carvalho MM, Hidalgo MAR, Scarel-Caminaga RM, et al: Photobiomodulation of gingival lesions resulting from autoimmune diseases: systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations* 26 : 3949-3964, 2022.
- 114) Stepien K, Żabska E, Rahnama-Hezavah M, et al: Lichen Planus Activity and Damage Index (LiPADI)-Creation of the Questionnaire. *Journal of Clinical Medicine* 11, 2021.
- 115) Matsumoto K, Matsuo K, Yatagai N, et al: Clinical evaluation of co (2) laser vaporization therapy for oral lichen planus: a single-arm intervention study. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery* 37 : 175-181, 2019.
- 116) Manczyk B, Gołda J, Biniak A, et al: Evaluation of depression, anxiety and stress levels in patients with oral lichen planus. *Journal of Oral Science* 61 : 391-397, 2019.
- 117) Lopez-Jornet P, Martinez-Canovas A and Pons-Fuster A: Salivary biomarkers of oxidative stress and quality of life in patients with oral lichen planus. *Geriatrics & Gerontology International* 14 : 654-659, 2014.
- 118) Sobral SS, da Silva Brandão EH, de Barros Gallo C, et al: Analysis of the psychopathological profile, quality of life, and cost-effectiveness of oral lichen planus patients treated with photobiomodulation. *Clinical Oral Investigations* 26 : 719-728, 2022.
- 119) Yuwanati M, Gondivkar S, Sarode SC, et al: Impact of

- oral lichen planus on oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Clinics and Practice* 11 : 272-286, 2021.
- 120) Ferri EP, Gallo C de B, Abboud CS, et al: Efficacy of photobiomodulation on oral lichen planus: a protocol study for a double-blind, randomised controlled clinical trial. *BMJ Open* 8 : e024083, 2018.
- 121) Alves MGO, do Carmo Carvalho BF, Balducci I, et al: Emotional assessment of patients with oral lichen planus. *International Journal of Dermatology* 54 : 29-32, 2015.
- 122) Cosgarea R, Pollmann R, Sharif J, et al: Photodynamic therapy in oral lichen planus: A prospective case-controlled pilot study. *Scientific Reports* 10 : 1667, 2020.
- 123) 大林由美子, 三宅 実, 南 佑子, 他: 口腔扁平苔癬に対するマレイン酸イルソグラジンの治療効果の検討. *日本口腔科学会雑誌* 62 : 181-186, 2013.
- 124) Jalenques I, Lauron S, Almon S, et al: Prevalence and Odds of Signs of Depression and Anxiety in Patients with Lichen Planus: Systematic Review and Meta-analyses. *Acta Dermato-Venereologica* 100 : adv00330, 2020.
- 125) Shiva A, Arab S, Mousavi SJ, et al: Serum and salivary level of nitric oxide (nox) and crp in oral lichen planus (olp) patients. *Journal of Dentistry (Shiraz, Iran)* 21 : 6-11, 2020.
- 126) Kozakai A, Ono K, Nomura T, et al: Usefulness of objective evaluations by fluorescence visualization device for differentiating between superficial oral squamous cell carcinoma and oral lichen planus. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology* 32 : 26-32, 2020.
- 127) 酒巻裕之, 藤本陽子, 武田祥人, 他: 接触粘膜拡大鏡視検査による口腔扁平苔癬ならびに口腔白板症の診断に関する研究. *日本口腔粘膜学会雑誌* 17 : 7-16, 2011.
- 128) Deganello A, Paderno A, Morello R, et al: Diagnostic Accuracy of Narrow Band Imaging in Patients with Oral Lichen Planus: A Prospective Study. *The Laryngoscope* 131 : E1156-E1161, 2021.
- 129) Kalkur C, Sattur AP and Guttal KS: Role of depression, anxiety and stress in patients with oral lichen planus: a pilot study. *Indian Journal of Dermatology* 60 : 445-449, 2015.
- 130) Gupta A, Mohan RPS, Gupta S, et al: Roles of serum uric acid, prolactin levels, and psychosocial factors in oral lichen planus. *Journal of Oral Science* 59 : 139-146, 2017.
- 131) Aminzadeh A, Jahanshahi G and Ahmadi M: A retrospective comparative study on clinico-pathologic features of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Dental Research Journal* 10 : 168-172, 2013.
- 132) Ferri EP, Cunha KRL, Abboud CS, et al: Photobiomodulation is effective in oral lichen planus: a randomized, controlled, double-blind study. *Oral Diseases* 27 : 1205-1216, 2021.
- 133) Ohno S, Tateishi Y, Tatemoto Y, et al: Enhanced expression of Toll-like receptor 2 in lesional tissues and peripheral blood monocytes of patients with oral lichen planus. *The Journal of Dermatology* 38 : 335-344, 2011.
- 134) 横澤 茂: 口腔扁平苔癬患者における末梢血リンパ球サブセットとサイトカイン. *日本口腔診断学会雑誌* 22 : 206-213, 2009.
- 135) Liu J, Shi Q, Yang S, et al: The relationship between levels of salivary and serum interleukin-6 and oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Dental Association* 148 : 743-749. e9, 2017.
- 136) Muramatsu K, Nishie W, Natsuga K, et al: Two cases of erosive oral lichen planus with autoantibodies to desmoglein 3. *The Journal of Dermatology* 43 : 1350-1353, 2016.
- 137) Thongprasom K, Prapinjumrune C, Kanjanabuch P, et al: Correlation of serum ANA and direct immunofluorescence studies in elderly Thai patients with red and white oral lesions. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 45 : 797-802, 2016.
- 138) Oberti L, Alberta L, Massimo P, et al: Clinical management of oral lichen planus: a systematic review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 19 : 1049-1059, 2019.
- 139) Mozaffari HR, Sharifi R and Sadeghi M: Interleukin-6 levels in the serum and saliva of patients with oral lichen planus compared with healthy controls: a meta-analysis study. *Central-European Journal of Immunology* 43 : 103-108, 2018.
- 140) Wang X-S, Sun Z, Liu L-W, et al: Potential metabolic biomarkers for early detection of oral lichen planus, a precancerous lesion. *Frontiers in Pharmacology* 11 : 603899, 2020.
- 141) Wang F, Ke Y, Yang L, et al: Quercetin protects human oral keratinocytes from lipopolysaccharide-induced injury by downregulating microRNA-22. *Human & Experimental Toxicology* 39 : 1310-1317, 2020.
- 142) Jana A, Thomas J and Ghosh P: Erosive oral lichen planus inflicts higher cellular stress than reticular type. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* 25 : 279-285, 2021.
- 143) Rezazadeh F and Haghighat S: Serum vitamin profile in oral lichen planus patients in southwest of iran. *BioMed Research International* 2021 : 8627435, 2021.
- 144) Gholizadeh N and Sheykhbahaei N: Micronutrients profile in oral lichen planus: a review literature. *Biological Trace Element Research* 199 : 912-924, 2021.
- 145) Abdolsamadi H, Rafieian N, Goodarzi MT, et al: Levels of salivary antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with oral lichen planus and healthy individuals. *Chonnam Medical Journal* 50 : 58-62, 2014.
- 146) Nagao T, Warnakulasuriya S, Ikeda N, et al: Serum antioxidant micronutrient levels in oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 30 : 264-267, 2001.
- 147) Du J, Li R, Yu F, et al: Experimental study on 1,25(OH)(2)D(3) amelioration of oral lichen planus through regulating NF- κ B signaling pathway. *Oral Diseases* 23 : 770-778, 2017.
- 148) Wang J, Yang J, Wang C, et al: Systematic review and meta-analysis of oxidative stress and antioxidant markers in oral lichen planus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2021 : 9914652, 2021.
- 149) Eita AAB, Zaki AM and Mahmoud SA: Serum 8-isoprostane levels in patients with resistant oral lichen planus before and after treatment with lycopene: a randomized clinical trial. *BMC Oral Health* 21 : 343, 2021.
- 150) Khattab FM and Said NM: Chitinase-3-like protein 1 (YKL40): novel biomarker of lichen planus. *International*

- Journal of Dermatology 58 : 993-996, 2019.
- 151) Wu KM, Wang YP, Lin HP, et al: Modulation of serum smooth muscle antibody levels by levamisole treatment in patients with oral lichen planus. Journal of the Formosan Medical Association 112 : 352-357, 2013.
- 152) Lopez-Jornet P, Zavattaro E, Mozaffari HR, et al: Evaluation of the salivary level of cortisol in patients with oral lichen planus: a meta-analysis. Medicina (Kaunas, Lithuania) 55 : 2019.
- 153) Tvarijonavičiute A, Aznar-Cayuela C, Rubio CP, et al: Salivary antioxidant status in patients with oral lichen planus: correlation with clinical signs and evolution during treatment with chamaemelum nobile. BioMed Research International 2018 : 5187549, 2018.
- 154) Ghallab NA, Kasem RF, El-Ghani SFA, et al: Gene expression of miRNA-138 and cyclin D1 in oral lichen planus. Clinical Oral Investigations 21 : 2481-2491, 2017.
- 155) Siponen M, Bitu CC, Al-Samadi A, et al: Cathepsin K expression is increased in oral lichen planus. Journal of Oral Pathology & Medicine 45 : 758-765, 2016.
- 156) Siponen M, Kauppila JH, Soini Y, et al: TLR4 and TLR9 are induced in oral lichen planus. Journal of Oral Pathology & Medicine 41 : 741-747, 2012.
- 157) Tao X, Xia J, Chen X, Wang H, et al: FOXP3 T regulatory cells in lesions of oral lichen planus correlated with disease activity. Oral Diseases 16 : 76-82, 2010.
- 158) Wang H, Bai J, Luo Z, et al: Overexpression and varied clinical significance of Th9 versus Th17 cells in distinct subtypes of oral lichen planus. Archives of Oral Biology 80 : 110-116, 2017.
- 159) Pereira JS, Monteiro BV, Nonaka CF, et al: FoxP3(+) T regulatory cells in oral lichen planus and its correlation with the distinct clinical appearance of the lesions. International Journal of Experimental Pathology 93 : 287-294, 2012.
- 160) Lei L, Zhan L, Tan W, et al: Foxp3 gene expression in oral lichen planus: a clinicopathological study. Molecular Medicine Reports 9 : 928-934, 2014.
- 161) Piccinni M-P, Lombardelli L, Logiodice F, et al: Potential pathogenetic role of Th17, Th0, and Th2 cells in erosive and reticular oral lichen planus. Oral Diseases 20 : 212-218, 2014.
- 162) Lu R, Zeng X, Han Q, et al: Overexpression and selectively regulatory roles of IL-23/IL-17 axis in the lesions of oral lichen planus. Mediators of Inflammation 2014 : 701094, 2014.
- 163) Xie S, Ding L, Xiong Z, et al: Implications of Th1 and Th17 cells in pathogenesis of oral lichen planus. Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences 32 : 451-457, 2012.
- 164) Solimani F, Pollmann R, Schmidt T, et al: Therapeutic targeting of Th17/Tc17 cells leads to clinical improvement of lichen planus. Frontiers in Immunology 10 : 1808, 2019.
- 165) Solimani F, Meier K and Ghoreschi K: Emerging topical and systemic JAK inhibitors in dermatology. Frontiers in Immunology 10 : 2847, 2019.
- 166) Enomoto A, Sato E, Yasuda T, et al: Intraepithelial CD8+ lymphocytes as a predictive diagnostic biomarker for the remission of oral lichen planus. Human Pathology 74 : 43-53, 2018.
- 167) Vered M, Fürth E, Shalev Y, et al: Inflammatory cells of immunosuppressive phenotypes in oral lichen planus have a proinflammatory pattern of expression and are associated with clinical parameters. Clinical Oral Investigations 17 : 1365-1373, 2013.
- 168) El-Howati A, Thornhill MH, Colley HE, et al: Immune mechanisms in oral lichen planus. Oral Diseases 29 : 1400-1415, 2023.
- 169) Shan J, Li S, Wang C, et al: Expression and biological functions of the CCL5-CCR5 axis in oral lichen planus. Experimental Dermatology 28 : 816-821, 2019.
- 170) Li L, Cong B, Yu X, et al: The expression of membrane-bound complement regulatory proteins CD46, CD55 and CD59 in oral lichen planus. Archives of Oral Biology 124 : 105064, 2021.
- 171) Shimada K, Ochiai T, Shen F-C, et al: Phenotypic alteration of basal cells in oral lichen planus; switching keratin 19 and desmoglein 1 expression. Journal of Oral Science 60 : 507-513, 2018.
- 172) Metwaly H, Ebrahim MA-M and Saku T: Vascular endothelial growth factor (VEGF) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in oral lichen planus: An immunohistochemical study for the correlation between vascular and inflammatory reactions. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology 26 : 390-396, 2014.
- 173) 三田村治郎, 神部芳則, 野口忠秀, 他: 口腔扁平苔癬における uPA, uPAR, MMPs (MMP-2, MMP-3, MMP-9) 発現の免疫組織化学的検討. 日本口腔粘膜学会雑誌 15 : 9-14, 2009.
- 174) Mitamura J, Onodera K and Ooya K: Histopathological and immunohistochemical study of oral lichen planus in the buccal mucosa: relationship between clinicopathological features and histometrical analysis. Oral Medicine & Pathology 13 : 1-6, 2008.
- 175) Köse O, Lalli A, Kutulola AO, Odell EW, et al: Changes in the expression of stem cell markers in oral lichen planus and hyperkeratotic lesions. Journal of Oral Science 49 : 133-139, 2007.
- 176) Noguchi T, Jinbu Y, Mitamura J, et al: Immunohistochemical Study on SOD in Oral Lichen Planus. Journal of Japanese Society for Oral Mucous Membrane 11 : 48-53, 2005.
- 177) 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. 歯学研究科(口腔医学専攻) 甲第13054号.
- 178) de Sousa FAG, Paradella TC, Carvalho YR, et al: Immunohistochemical expression of PCNA, p53, bax and bcl-2 in oral lichen planus and epithelial dysplasia. Journal of Oral Science 51 : 117-121, 2009.
- 179) Lingam HT, Swetha P and Manyam R: Immunohistochemical evaluation of survivin in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma—a retrospective study. Medicine and Pharmacy Reports 94 : 341-347, 2021.
- 180) Farah CS, Fox S, Shearston K, et al: Lichenoid dysplasia is not a distinct pathological entity. Oral Oncology 119 : 105362, 2021.

別冊請求先: 川又 均 〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小
林 880
獨協医科大学医学部口腔外科学講座

Narrative Review and Task Force Consensus of Current Treatment Methods and Clinical Evaluation of the Outcome for Oral Lichen Planus

Hitoshi KAWAMATA^{1, 5)}, Daisuke ITO²⁾, Fumihiko TSUSHIMA³⁾,
Seiji NAKAMURA³⁾, Kenji KAWANO³⁾, Yumiko SUGAWARA³⁾,
Masafumi MORIYAMA³⁾, Hiroshi IWABUCHI³⁾, Yoshihiro ABIKO^{3, 4)},
Hatsuhiko MAEDA^{3, 4)}, Yoshihiko SUGITA^{3, 4)}, Hiromasa HASEGAWA^{3, 4)},
Yuske KOMIYAMA⁵⁾, Ryo SHIRAIISHI⁵⁾, and Takahiro WAKUI⁵⁾

¹⁾ *Chairman of 2nd OLP Working Group (OLP Committee), Japanese Association of Oral Medicine*

²⁾ *Vice chairman of 2nd OLP Working Group (OLP Committee), Japanese Association of Oral Medicine*

³⁾ *Committee member of 2nd OLP Working Group (OLP Committee), Japanese Association of Oral Medicine*

⁴⁾ *Member of The Japanese Society of Oral Pathology*

⁵⁾ *Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Dokkyo Medical University School of Medicine*

(Chief: Prof. Hitoshi KAWAMATA)

J. Jpn. Oral Medicine, 29 : 21 ~ 35, 2023

Abstract : This article is a narrative review of current treatment methods and clinical evaluation of the outcome for oral lichen planus based on published articles (Japanese and international journals) by the 2nd OLP Working Group of the OLP Committee of the Japanese Association of Oral Medicine. The result is summarized as a statement of the task force consensus. We hope that this review article will serve as an index for evaluating clinical and pathological efficacy in clinical trials to be conducted in Japan in the future. It is necessary to determine whether the status of oral lichen planus is acute phase or chronic phase on its pathobiology, or signs and symptoms. If chronic, it is necessary to determine whether it is a chronic active phase or a chronic nonactive phase. Therefore, it is necessary to select and develop the treatment methods while clarifying whether complete cure or maintenance of chronic nonactive phase is the goal of treatment, while keeping in mind the prevention of malignant transformation.

Key words : oral lichen planus, treatment methods, clinical evaluation, chronic active phase, chronic nonactive phase

Reprint requests to Hitoshi KAWAMATA, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Dokkyo Medical University School of Medicine, 880, Kita-Kobayashi, Mibu, ShimoTsuga, Tochigi 321-0293, Japan.

[Received October 27, 2023 : Accepted November 21, 2023]