原 著

口腔扁平苔癬における臨床診断と病理診断の相関

櫻 井 仁 亨 岡 田 憲 彦* 小 村 健

抄録：口腔扁平苔癬（Oral Lichen Planus：以下 OLP）の臨床診断と病理組織学的診断の相関を臨床症状と病理所見および口腔扁平苔癬様病変の関与について検討した。対象は臨床的に OLP と診断され、かつ病理組織学的検査の行われた 60 症例とした。病理組織学的にも OLP と診断された症例（pOLP）は 50%，OLP 疑いとされた症例（pOLPsus.）は 43%，それら以外は 7% であった。pOLP と pOLPsus. を比較したところ、pOLPsus. ではびらん・潰瘍形成を伴う症例が有意に多く、OLP に特徴的な基底細胞の液化変性、Civatte body の出現が有意に低かった。両群間に、金属アレルギーや基礎疾患の関与を示唆する結果は得られなかった。これらの結果から、OLP における病理組織学的確定診断を得ることの難しさ、特にびらん・潰瘍型での病理組織学的検索の難しさが示された。

キーワード：扁平苔癬，病理組織学的診断，臨床診断，扁平苔癬様病変

緒 言

口腔扁平苔癬（oral lichen planus；以下 OLP）は、口腔粘膜の白色レース状、わずかに隆起、時に丘疹状を示す原因不明の慢性炎症性病変であり¹⁾、丘疹型、網状型、斑状型、萎縮型、びらん（潰瘍）型および水疱型に細分類される²⁾。病変は、しばしば両側性・対称性に生じ、頬粘膜、歯肉、舌に好発する。臨床的な OLP の診断（clinical OLP；以下 cOLP とする）は、これらの肉眼的所見に基づき診断されている。

一方、病理組織学的な扁平苔癬（pathological OLP；以下 pOLP とする）の診断は、表層の過角化症、上皮突起の鋸歯状化、上皮基底層直下のリンパ球の帯状浸潤と、それに伴う基底細胞層の液化変性や上皮層下部あるいは上皮下結合組織上部の Civatte body の出現が特徴的な所見とされている。

臨床的には、時に OLP 類似の病態に遭遇することがあり、これらは口腔扁平苔癬様病変（oral lichenoid lesion；以下 OLL とする）と呼ばれ、OLP とは区別されている。OLL は、薬剤性あるいは歯科金属などによるアレルギー性病変や、GVHD（graft-vs-host disease、移植片対宿主病）等に伴う組織変化として現れる。しかし、アレルギー反応を示す金属の周囲にのみ限局して病変が認められる症例や原因と考えられる薬物の同定ができた症例、さらには造血幹細胞移植の既往のある症例以外では OLL の診断はなかなか困難である。OLL と cOLP の鑑別や、OLL の病理組織像と pOLP を鑑別する方法は明確にされていない。

OLP の確定診断には、臨床的および病理組織学的所見が一致することが必要とされている³⁾ が、その一致率は他の疾患と比較して低い⁴⁾。そこで、この一致率の低い原因を探るため、臨床診断と病理組織学的診断の相関を OLL の関与を含め検討したので報告する。

対象および方法

2004 年 1 月から 12 月末までの一年間に、東京医科歯科大学歯学部附属病院顎口腔外科を初診し、cOLP と診断され、かつ病理組織学的検査の行われた 60 症例を対象とした。

対象症例の年齢は 27 歳から 85 歳、平均 58.0 歳であった。性別は男性 15 例（33 歳～85 歳、平均 57.9 歳）、女性 45 例（27 歳～76 歳、平均 58.2 歳）であった。

OLP の臨床視診型は、Eisen らの報告⁵⁾ に基づき、1. 網状・過角化（白斑）型：隆起した細い網状の白色病変および網状病変に伴う白斑。2. 萎縮・紅斑型：網状病変に伴う赤い粘膜の萎縮あるいは紅斑性の病変。3. びらん・潰瘍型（水疱型を含む）：網状病変に伴う粘膜のびらんあるいは潰瘍性病変。（水疱形成を含む。）に分類した。病型が混在する症例では各病型における重症度を 1 < 2 < 3 と 3 段階に判定し、重症度の高い型をその症例の臨床視診型とした。また、病変出現部位を、①頬部、②歯肉、③舌縁および舌下、④舌背、⑤口唇粘膜に分類した。

病理組織学的診断は、①粘膜上皮表層の過正角化または錯角化 ②基底細胞の液化変性あるいは上皮層の結合組織からの剥離 ③上皮下の帯状のリンパ球性細胞浸潤 ④上皮層下部ないし固有層上部の好酸性のコロイド小体（Civatte body） ⑤上皮脚の平坦化あるいは鋸歯状化、以上 5 項目を評価した。この 5 項目を 3 項目以上満たすものを pOLP、1 ないし 2 項目を満たす症例を pOLP 疑い

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
顎口腔外科学分野（主任：小村 健教授）

*東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
口腔病態診断学分野（主任：岡田憲彦准教授）

〔受付：2011 年 9 月 15 日，受理：2011 年 12 月 12 日〕

Table 1 Pathological diagnosis of cOLP

	No. of patients (%)	Mean age (y)	Male : Female ratio
pOLP	30 (50%)	57 ± 15	1 : 2
pOLPsus.	26 (43%)	59 ± 13	1 : 12
others*	4 (7%)	57 ± 9	3 : 1
whole	60	58 ± 13	1 : 3
others*: hyperkeratosis 2, leukoplakia 1, ulcer 1			*P<.05

Table 2 Clinical characteristics of OLP

	reticular/plaques	atrophic/erythematous	ulcerative/erosive
pOLP	53.3%	23.3%	23.3%
pOLPsus.	27%	8%	65%
whole	41%	16%	43%
*P<.05			

(pathological OLP suspected; 以下 pOLPsus. とする) とした。

OLP 関連因子として, 1. OLL 2. 全身性基礎疾患について検討した。OLL は, 金属アレルギーや薬物・食物アレルギーおよび病歴の記載から検討した。金属アレルギーは問診上の評価に加え, 金属アレルギーが疑われる症例に対してはパッチテストを施行した。今回の症例には GVHD を伴った症例は認められなかった。また, OLP と関連性が報告⁶⁾ されている全身性基礎疾患として肝炎, 高血圧症, 糖尿病の有無について確認した。

なお統計学的検討には Fisher の直接法を用い, $p < .05$ をもって有意差ありとした。

結 果

1. OLP の臨床診断と病理組織診断との一致率

pOLP は 30 例 (50%), pOLPsus. は 26 例 (43%) となった。pOLP あるいは pOLPsus. 以外と病理診断された症例は, 4 例 (7%) で, その内訳は過角化症 2 例, 白板症 1 例, 潰瘍 1 例であった (Table 1)。

2. 性別および年齢

pOLP の年齢は 27 歳から 85 歳, 平均 57.0 歳, pOLPsus. は 30 歳から 76 歳, 平均 59.0 歳と両群に差は認められなかった (Table 1)。しかし, 男女比においては pOLP が 1 : 2 であるのに対し, pOLPsus. では 1 : 12 と有意に女性比率が高い傾向を認めた。

3. 臨床視診型および出現部位

pOLP では, 網状・過角化型 53.3%, 萎縮・紅斑型 23.3%, びらん・潰瘍型 23.3% であった。一方, pOLPsus. では, 網状・過角化型 27%, 萎縮・紅斑型 8%, びらん・潰瘍型 65% で, pOLPsus. は pOLP と比較して, 特にび

らん・潰瘍形成を伴う症例が有意に高い傾向を示した (Table 2)。出現部位は, 単一部位 (両側症例を含む) にのみ出現している症例が 12 症例 (21.4%), 2 部位 36 症例 (64.3%), 3 部位 7 症例 (12.5%), 4 部位 1 症例 (1.8%) であった。出現部位をそれぞれの総数で評価すると, pOLP では頬部 25 症例 (pOLP 症例の 83% に出現), 歯肉 22 症例 (73%), 舌縁および舌下 7 症例 (23%), 口唇 3 症例 (10%), 舌背 2 症例 (7%) であった。pOLPsus. もほぼ同様の結果を示し, 頬部 23 症例 (pOLPsus. 症例の 89% に出現), 歯肉 18 症例 (69%), 舌縁および舌下 4 症例 (15%), 口唇 3 症例 (12%), 舌背 2 症例 (8%) であった。

4. 病理組織所見

OLP において最も特徴的な上皮下の帯状のリンパ球性細胞浸潤は, pOLP では 97% であるのに対して pOLPsus. では 62% であった。液化変性は, pOLP 90% に対し pOLPsus. は 42% であった。Civatte body は, pOLP が 70% に対し pOLPsus. は 15% であり, 液化変性と Civatte body では pOLP に比較して pOLPsus. は有意に低い傾向を示した (Table 3)。pOLP では, OLP に特徴的な上皮下の帯状のリンパ球性細胞浸潤, 基底細胞の液化変性, Civatte body の出現が高率に認められた。pOLPsus. では, これらの特徴に乏しかった。上皮脚の平坦化あるいは鋸歯状化それぞれが出現する頻度は, pOLP と pOLPsus. の間に有意な差を認めなかった。しかし, 上皮脚の平坦化および鋸歯状化が共に認められない症例は pOLP 1 症例 (3.3%) であるのに対し pOLPsus. は 11 症例 42% であった。

上皮性異形成を示した症例は 5 症例で, 4 症例は pOLPsus. と診断され, 1 症例は潰瘍性病変と診断された。いずれも異形成は軽度であった。

Table 3 Pathological features

	Band-like infiltrate	Liquefaction	Civatte bodies
pOLP	97%	90%	70%
ulcerative	100%	100%	71%
non-ulcerative	96%	87%	70%
pOLPsus.	62%	42%	15%
ulcerative	47%	53%	18%
non-ulcerative	89%	22%	11%

*P<.05

Table 4 Laterality

	bilateral	unilateral
pOLP	57%	43%
pOLPsus.	73%	27%
	reticular	posterior buccal mucosa
OLP bilateral	94%	88%
OLP unilateral	62%	8% *

*P<.05

Table 5 Associated Systemic Diseases

	pOLP	pOLPsus.
Liver Diseases (Hepatitis C and/or Cirrhosis)	2(7%)	4(15%)
Other Diseases (Hypertention and/or DM)	6(20%)	7(27%)
Allergy	10(33%)	3(12%)
Metal allergy	3(10%)	0
Other allergy (drug/food/etc.)	7(23%)	3(12%)

5. 臨床視診型と病理組織学的結果の比較

pOLP-pOLPsus. 間に有意差を認めた臨床視診型であるびらん・潰瘍形成の有無に応じて、病理組織学的所見（帯状のリンパ球性細胞浸潤、基底細胞の液化変性、Civatte body の出現）を検討した。pOLP, pOLPsus. をびらん・潰瘍を伴う群（ulcerative 群）と伴わない群（non-ulcerative 群）とに分類し、それぞれにおける病理組織学的所見を比較した。その結果、pOLP では ulcerative 群と non-ulcerative 群の間に差を認めなかった。一方、pOLPsus. において帯状リンパ球浸潤は、ulcerative 群 47%（8/17 症例）であるのに対し non-ulcerative 群では 89%（8/9 症例）に認めた。有意差は認めなかったが、pOLPsus. では ulcerative 群にリンパ球の帯状浸潤を指摘することが困難な傾向を認めた（Table 3）。液化変性および Civatte body の出現率に差は認めなかった。

6. OLP 関連因子の検討

OLL を引き起こす金属アレルギーについて検討した。金属アレルギー有りと判断された症例は 3 例（5%）で、すべて pOLP であった。

OLP の典型例は両側性、かつ粘膜の白色網状変化および頬粘膜後部に症状を呈する。そこで、pOLP, pOLPsus. の病変発現部位が両側性であるか、あるいは片側性であるかを評価した。その結果、両側性病変は pOLP が 57%、pOLPsus. は 73% であった。pOLP に両側性病変が少ない

傾向を示した。次に、この pOLP において、OLP に特徴的な所見である粘膜の網状変化および頬粘膜後部での症状の出現の有無について検討した。両側性の病変出現を伴った症例では、網状変化 94%、頬粘膜後部での症状出現 88% であるのに対し、片側性では、網状変化 62%、頬粘膜後部での症状出現 8% であった（Table 4）。

OLP に関連が深いとされている肝疾患、アレルギー疾患、高血圧症、糖尿病についても検討をおこなったが、pOLP と pOLPsus. の間に有意な差は認められなかった（Table 5）。

考 察

臨床診断と病理組織学的診断の一致率は概して低く、cOLP の 42% は病理組織学的に pOLP の確定診断がつかず、pOLP の 50% は cOLP の診断がつかないとの報告⁴⁾もある。今回、cOLP の 50% に病理組織学的確定診断を得たが、この結果はこれまでの報告とほぼ同様で低い値であった。一致率を改善させるためには、生検部位の適切な選択、臨床像の病理医への適切な伝達、OLL の除外が必要であるとされている。

臨床的に OLP と鑑別を要する疾患としては、白板症や扁平上皮癌、カンジダ症、類天疱瘡などが挙げられる。今回、OLP 以外の疾患と病理診断された症例は、過角化症 2 例、白板症 1 例、潰瘍 1 例だけであった。pOLPsus. は

病理学的に OLP と矛盾しない所見であり OLP を否定するものではない。pOLPsus. を OLP と診断すれば cOLP の 93% は OLP と診断することも出来るが、OLP の病理組織学的確定診断がつかない以上他の疾患が混在している可能性が残る。

生検部位の選択でもっとも注意するのは、びらん・潰瘍型であり、生検部位を誤ると、上皮が欠損することにより適切な病理診断が不可能となる⁷⁾。すなわち、主病変を避けることにより信頼性の高い病理結果を得られないといった危険性が生じる。pOLPsus. では、Civatte body の出現率のみならずリンパ球の帯状浸潤や液化変性を指摘できない傾向が示された。特に、pOLPsus. のびらん・潰瘍型では、それ以外の臨床視診型と比較しリンパ球の帯状浸潤を認める頻度は低かった。これは、上皮欠損部を回避するため組織反応の乏しい部位を選択した結果とも考えられる。病理医への情報伝達に際しては、これら臨床像を詳細に報告するように配慮することが必要である。

OLL と OLP を病理組織学的に明確に鑑別することは、これまでの報告^{8,9)}と同様に困難であった。今回の検討においても金属アレルギーの症例3例は、すべて組織学的診断項目5項目中3項目以上を満たし pOLP と診断された。同様に、OLP と関連が考えられている肝疾患、アレルギー疾患、高血圧症、糖尿病についても症例数が少ないが pOLP と pOLPsus. 間に差を認めなかった。OLL の診断には、患者の病歴と症状の変化や特徴的な臨床所見（金属周囲の粘膜炎など）が重要であり、現時点での扁平苔癬の病理組織学的診断基準では OLL と OLP の鑑別は極めて困難であることが示された。

pOLP と pOLPsus. との間には、男女比に有意な差を認めた（Table 1）。pOLP では男女比 1:2 とこれまでの報告⁵⁾と同様であるのに対し、pOLPsus. は 1:12 と女性比率が非常に高い傾向を示した。性差は臨床視診型に影響を与えないと報告されている⁵⁾が、本検討では異なった結果が示された。びらん・潰瘍形成を示した症例は、男性 33% に対し女性 46% と女性に多い傾向を認めた。pOLPsus. ではびらん・潰瘍形成が多く認められ、また、びらん・潰瘍形成は女性に多いため pOLPsus. では女性比率が高くなったと考える。女性にびらん・潰瘍形成が多い原因については、今後の検討が必要である。

pOLPsus. における、びらん・潰瘍形成の影響を検討するため、ulcerative 群と non ulcerative 群に分けたところ、上皮層下部もしくは粘膜固有層上部にある変性した上皮細胞と考えられる Civatte body の出現率は両者とも同様に低かったが、ulcerative 群では扁平苔癬に特徴的な帯状のリンパ球浸潤が 47% と non ulcerative 群の 89% と比較し

て低い値を示した。

OLP を診断する上で、びらん・潰瘍型での病理組織学的検索の難しさが示された。口腔扁平苔癬は口腔内に多彩な病態を呈する疾患であり、その一部をもって診断するためには検体採取部位に関してより明確な基準が必要である。その基準の設定により、臨床診断と組織診断の一致率は改善されることが考えられた。

結 論

OLP の臨床診断と病理組織学的診断の相関を臨床症状と病理所見および口腔扁平苔癬様病変の関与について検討した。その結果、pOLPsus. はびらん・潰瘍形成を伴う症例が多く、基底細胞の液化変性と Civatte body の出現が有意に低い傾向を示した。金属アレルギーや基礎疾患について検討したが pOLP と pOLPsus. の間に有意な差は認められなかった。

文 献

- 1) Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, et al: Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. 2nd ed, Springer, Berlin, 1997, pp. 30.
- 2) Andreasen JO: Oral lichen planus. I. A clinical evaluation of 115 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 25: 31-42, 1968.
- 3) Eisenberg E and Krutchkoff DJ: Lichenoid lesions of oral mucosa. Diagnostic criteria and their importance in the alleged relationship to oral cancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 73: 699-704, 1992.
- 4) van der Meij EH and van der Waal I: Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. J Oral Pathol Med 32: 507-512, 2003.
- 5) Eisen D: The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. J Am Acad Dermatol 46: 207-214, 2002.
- 6) Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, et al: Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. Crit Rev Oral Biol Med 9: 86-122, 1998.
- 7) Zegarelli DJ: Lichen planus: a simple and reliable biopsy technique. J Oral Med 36: 18-20, 1981.
- 8) Thornhill MH, Sankar V, Xu XJ, et al: The role of histopathological characteristics in distinguishing amalgam-associated oral lichenoid reaction and oral lichen planus. J Oral Pathol Med 35: 233-240, 2006.
- 9) Issa Y, Duxbury AJ, Macfarlane TV, et al: Oral lichenoid lesions related to dental restorative materials. Br Dent J 198: 361-366, 2005.

別冊請求先：櫻井仁亨 〒113-8549 東京都文京区湯島1丁目5-45
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
顎口腔外科学分野

The Correlation Between Clinical and Histopathological Diagnosis of Oral Lichen Planus

Jinkyo SAKURAI, Norihiko OKADA*, and Ken OMURA

*Oral & Maxillofacial Surgery, Graduate School,
Tokyo Medical and Dental University
(Chief: Prof. Ken OMURA)*

**Diagnostic Oral Pathology, Graduate School,
Tokyo Medical and Dental University
(Chief: Assistant Prof. Norihiko OKADA)*

J. Jpn. Oral Muco. Membr., 17 : 39 ~ 43, 2011

Abstract : To verify the concordance between the clinical and histopathological diagnosis of OLP, we examined the clinical and histopathological findings and the potential presence of lichenoid lesions in patients presenting with OLP. We conducted a review of the histopathological findings in 60 patients who had been clinically diagnosed as having OLP. Based on this review, 50% of the cases had pathologically confirmed OLP (pOLP), 43% had pathologically suspected OLP (pOLPsus.), and the remaining 7% had other diseases. Cases of pOLPsus. were commonly associated with erosion or ulceration, but not definitely associated with the following characteristic features of OLP: sign of “liquefaction degeneration” in the basal cell layer; and Civatte body formation. Histopathological features of OLP did not correlate with metal allergy or underlying disease examined in the present study. These findings indicate that the pathological diagnosis of clinically diagnosed erosive OLP is difficult.

Key words : lichen planus, histopathological diagnosis, clinical diagnosis, lichenoid lesion

Reprint requests to Jinkyo SAKURAI, Oral & Maxillofacial Surgery, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8549, Japan.

[Received September 15, 2011 : Accepted December 12, 2011]