原 著

口腔扁平苔癬と肝機能異常に関する臨床統計的検討

赤坂庸子 内藤(古谷野)浩美 神部芳則
古谷野千恵 野口忠秀 松本浩一
木村豊 伊藤弘人 斉藤嘉一
村石三紀 大橋一之 小佐野仁志

抄録：口腔扁平苔癬と肝機能障害との関連性を明らかにするため、病理組織学的に扁平苔癬と診断された68症例について、肝機能との関連を臨床統計的に検討した。①肝機能異常群（Group 1）は12例（17.6%）、正常群（Group 2）は56例（82.4%）であった。②性差は Group 2 で男性が多く、平均年齢は差はなかった。③主訴は Group 2 に比べ Group 1 でしみるが多かった。④既往歴は Group 1 で肝疾患、次いで糖尿病の順で、Group 2 では高血圧、次いで消化器潰瘍であった。⑤発症部位は両群とも頬粘膜、舌、歯肉の順であったが1人平均病変部位数は Group 1 は4.8部位、Group 2 は2.8部位と明らかに Group 1 の方が多かった。⑥臨床型は Group 1 ではびらん型が60.7%と最も多く、Group 2 では網状型が多かった。すなわち肝機能異常群はびらん型が多く、病変が広範囲であることが明らかになった。以上のことから肝機能異常が扁平苔癬の発症・増悪因子として関与している可能性が示唆された。

キーワード：口腔扁平苔癬、肝機能異常、臨床統計的検討

緒 言

口腔扁平苔癬（以下 OLP）は、慢性炎症性疾患で、病理組織学的には、粘膜下に T 細胞の帯状浸潤を特徴とする¹⁾。原因としては免疫反応の関与が明らかなものの、その詳細な機序は今だ確定はされていない。一方、皮膚科領域においてその多くの研究者が扁平苔癬と肝疾患の関連性を指摘している²⁻⁷⁾。近年口腔領域においても、OLP と肝炎、肝機能障害との関連を示唆する報告⁸⁻¹²⁾が散見される。そこで今回我々は、OLP と肝機能障害との関連性を明らかにするため、当科を受診し病理組織学的に OLP と診断された68症例について肝機能との関連を臨床統計的に検討したので報告する。

対象と方法

対象は1979年4月から1994年3月までの15年間に自治医科大学付属病院歯科口腔外科を受診し、病理組織学的に OLP と診断された68例（男性24例、女性44例）とした。肝機能の指標として GOT, GPT 値をとり、Bagan らの基準¹³⁾に従い GOT, GPT 共に40mU/ml 以上を異常値とし、少なくともどちらかに異常を認めた症例を異常群、異常を認めなかった群を正常群とし、性別、年齢、主訴、

既往歴、発症部位、臨床型について検討した。

結 果

1) 肝機能異常群の頻度と異常の程度について

GOT, GPT 値のいずれかまたは両方に異常値を示した症例は68例中12例17.6%であった。異常群12例の肝機能の程度については、GOT は100未満の軽度上昇例が8例、100以上が4例、最高値202、平均値69.3で、GPT は100未満が9例、100以上が3例、最高値157、平均値61.4であった。以上のように GOT, GPT とともに軽度の上昇例が大部分を占めていた（表1）。

2) 性差および年齢分布について

性別は、肝機能異常群では男性5例、女性7例、男女比1:1.4、正常群では男性19例、女性37例、男女比1:1.9でどちらも女性が多いものの、肝機能異常群の方が男性の占める割合がやや高い傾向にあった。

年齢分布は、異常群が40歳から68歳、平均54.3歳、正常群が25歳から82歳、平均55.4歳で年齢分布、平均年齢は差がなかった。

3) 主訴について

主訴は、異常群ではしみるが8例66.8%で、違和感、発赤、ただれが各々1例8.3%で白斑は1例もなかった。これに対し正常群では、しみるが26例46.4%、次いで白斑、ただれが各々10例17.9%であった（表2）。

表 1 肝機能異常群の GOT, GPT 値

GOT, GPT 値 (mU/ml)	肝機能値	
	GOT	GPT
99 以下	8例	9例
100~199	3	3
200~	1	0
計	12	12

表 2 主 訴

主 訴	肝機能異常群(%)	肝機能正常群(%)	計 (%)
しみる	8(66.8)	26(46.4)	34(50.0)
ただれ	1(8.3)	10(17.9)	10(16.2)
白 斑	0(0.0)	10(17.9)	11(14.7)
違和感	1(8.3)	3(5.4)	4(5.8)
発 赤	1(8.3)	2(3.6)	3(4.4)
精 査	1(8.3)	4(7.0)	5(7.4)
その他	0(0.0)	1(1.8)	1(1.5)
計	12(100.0)	56(100.0)	68(100.0)

4) 既往歴および合併症について

既往歴、合併症は68例中56例82.3%に認められ、このうち異常群では12例全例に、正常群では44例78.5%に認められた。内訳は、異常群においては、肝疾患5例41.4%、糖尿病3例25.0%であったが、正常群では、高血圧症が6例10.7%、ついで胃潰瘍、十二指腸潰瘍が4例7.1%であった(表3)。肝疾患の既往があったのは両群で合わせて8例で、すべて肝炎であった。

血液検査にて HBs 陽性は異常群で12例中1例、正常群で56例中2例、HCV 抗体については近年は全例検査を行っているが、1993年以前は必ずしも検査が施行されていないが、検査を行った患者について異常群で4例中2例、正常群で25例中1例が陽性であった。

5) 病変部位および病変数について

68例にみられた病変部位と病変数は、頬粘膜が94病変69.1%で圧倒的に多く、このうち両側性は52例76.5%、片側性は16例23.5%であった。次いで舌が18病変13.2%、歯肉が13病変9.6%であった。各群における病変は、異常群では12例28病変(平均2.3病変)、正常群では56例108病変(平均1.9病変)で異常群の病変数は正常群に比べ多かった。部位別に病変数をみると内訳は、異常群で頬粘膜21病変75.0%、舌、歯肉が各々2病変7.1%、正常群では、頬粘膜73病変67.6%、舌が16病変14.8%、歯肉は11病変10.2%で、両群とも頬粘膜に最も多く、次いで、舌、歯肉の順であった(表4)。さらに病変の広がりや評価するために、

表 3 合併症・既往症(56例/68例=82.4%)

合併症・既往症	肝機能異常群(%)	肝機能正常群(%)
肝疾患	5(41.7)	3(5.4)
糖尿病	3(25.0)	3(5.4)
高血圧	3(25.0)	6(10.7)
消化器潰瘍	0(0.0)	4(7.1)
貧血	0(0.0)	4(7.1)
婦人科系疾患	0(0.0)	6(10.7)
心疾患	3(25.0)	1(1.8)
胆道疾患	1(8.3)	3(5.4)
腎疾患	0(0.0)	2(3.4)
アレルギー疾患	0(0.0)	3(5.4)
結核	0(0.0)	3(5.4)
リュウマチ	0(0.0)	3(5.4)
その他	0(0.0)	6(10.7)
	12例/12例	44例/56例

表 4 肝機能障害の有無と発生部位

部 位	肝機能異常群 (12例) 病変数 (%)	肝機能正常群 (56例) 病変数 (%)
頬粘膜	21 (75.0)	73 (67.6)
歯 肉	2 (7.1)	11 (10.2)
舌	2 (7.1)	16 (14.8)
口 唇	1 (3.6)	4 (3.7)
口 蓋	1 (3.6)	4 (3.7)
口 底	1 (3.6)	0 (0)
計	28 (100.0)	108 (100.0)
平均病変部位数	2.30	1.92

WHO による口腔粘膜の局所解剖に基づいた病変部位について検討した。その結果、1人平均の部位数は異常群で4.8部位、正常群では2.5部位で、異常群の方が病変部位数が多く、病変が広範囲であることが示された。

6) 臨床型について

臨床型は、網状型、びらん型、丘型、白斑型、萎縮型、水疱型の6型に分類した¹²⁾。その結果、異常群ではびらん型が60.7%、次いで網状型が25.6%に対し正常群では、網状型が54.6%で、次いでびらん型が38.0%で、異常群ではびらん型を示す割合が高かった(表5)。さらに異常群において、びらんの有無と GOT, GPT 値の平均値を比較した結果、GOT 値に関してはびらん有りの8例の GOT は70.4、GPT は66.9、びらん無しの4例の GOT は29.6、GPT は33.1で、びらんと認めない症例が認められない症例に比較して GOT, GPT の平均値は共に約2倍の高値を示していた(表6)。

表 5 臨床型

臨床型	肝機能異常群 (%)	肝機能正常群 (%)	計 (%)
網 状	8 (25.6)	59 (54.6)	67 (49.3)
びらん	17 (60.7)	41 (38.0)	58 (42.6)
白 斑	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.7)
丘 疹	1 (3.6)	1 (1.9)	2 (1.4)
萎 縮	2 (3.6)	6 (4.6)	8 (5.9)
水 疱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
計	28 (100.0)	108 (100.0)	136 (100.0)

表 6 肝機能異常を認めた患者のびらんの有無による平均 GOT, GPT 値

	びらん有(8例)	びらん無(4例)
GOT	70.4mU/ml	29.6mU/ml
GPT	66.9mU/ml	33.1mU/ml

考 察

扁平苔癬 (LP) と肝疾患の関連については 1978 年 Rebra ら⁵⁾ がびらん型 LP 7 例中 5 例 (71.4%) に慢性肝疾患を合併したことを報告して以来、LP と原発性胆汁性肝硬変、慢性活動性肝炎等の慢性肝疾患の合併例が報告^{2-8, 13, 14)} され、LP と肝疾患の関連性が示唆されている。

これらの報告をまとめると、LP と肝疾患の合併は 11.3 ~ 25.8% で、特にびらん型 LP に限れば 33.8 ~ 81.8% である²⁾。

一方、近年口腔領域においても OLP と慢性肝疾患との関連性が示唆されている⁹⁻¹⁴⁾。OLP 患者において肝機能異常が認められた症例は、Mobacken らは OLP 患者 54 人中 2 人 3.7%⁹⁾、Scully らは 113 人中 9 人 8%¹⁰⁾ と報告、これに対し、Olmo らは 65 人中 22 人 33.8%¹¹⁾ に、Bagan らは 187 人中 40 人 21.4%¹³⁾、そして佐藤らは 42 人中 10 人、23.8%¹⁴⁾ と報告している。この中で Scully ら¹⁰⁾ は、コントロールの参考として、1989 年アメリカ合衆国における一般の人口での肝炎患者の割合が 0.003% という数値をあげ、8% という数値は有意に高いとしている。今回、われわれの結果では、OLP 患者 68 例中 12 例 17.6% に肝機能異常を認め、過去の報告例のほぼ平均であった。しかしながら肝疾患の罹患率については、コントロール群をどのように決めるか、あるいは肝疾患の罹患率の地域差なども考慮する必要があると考える。1991 年のわが国における厚生省の統計¹⁷⁾ においては、肝疾患の罹患率が 2%、また 1991 年 5 ~ 10 月までの半年間に当科を受診した新患 1537 名中の肝疾患を合併した患者は 3.1% であることを考慮すると、

本報告の 16.7% は佐藤らの 23.8% とともに、有意に高い数値と考えられる。

次いで異常群、正常群における性差、年齢差について検討したがその結果は Bagan ら¹³⁾ と同様に両群で違いは認めず、これまでの OLP の臨床統計における一般的な数値と同様であった。

主訴は、これまでの報告^{21, 22)} においては、しみる、疼痛が多く、次いで白斑であるが、われわれの結果でも同様であった。しかしながら、異常群に限れば、しみるが圧倒的に多く、白斑は 1 例もなかった。これは、びらん型の占める割合が高いためと考えられた。

合併症、既往疾患について、浅田ら²¹⁾ は、OLP 111 例中 77 例 69.4% に認めたとし、OLP が中高年に多いとはいえ、合併疾患の割合が高いとしている。われわれの結果でも 68 例中 56 例 82.4% に合併症、既往疾患を認め、異常群では全症例、正常群でも 68.8% に認め、一般集団の合併率よりも OLP 患者では合併率が高いと考えられる。

佐藤ら¹⁴⁾ は、OLP 患者に輸血の既往を有する患者が多く認められ、かつ B 型、C 型肝炎に感染し、肝機能障害を有する患者が多く、HBs 陽性は 42 例中 2 例、HCV 陽性は 42 例中 5 例であったと報告している。一方、Rebora⁷⁾ らは 87 例の OLP 中 12 例 13.5%、Bagan ら¹³⁾ は 187 例の OLP 中 28 例 14.9% が HCV 陽性であったと報告している。今回われわれの結果では、異常群のうち HBs 抗原陽性は 1 例、HCV 抗体陽性は、検査した 4 例のうち 2 例であった。その他、手術の既往歴を有する者が 2 例あり、HCV は陰性であった。肝炎ウイルスの感染については異常群の方が正常群に比べると高い数値と考えられた。また、既往歴について肝疾患を有した症例の全てが肝炎であり、OLP と肝炎ウイルス、とくに C 型肝炎ウイルスとの関連も考えられた。

びらん型 OLP と肝機能異常との関係については、Ayala ら²¹⁾ は、びらん型 OLP の 21 例中 13 例 61.9%、Bagan ら¹³⁾ は 40 例中 25 例 62.5% に肝障害を合併していたと報告している。われわれはびらん型 58 例中 17 例 60.9% に肝機能異常を認め、ほぼ同様の結果であった。さらに肝機能障害を認めた 12 例に対してびらんの有無を検討すると、びらんの有する症例が 8 例 66.7% と多く、またびらんの有無と GOT, GPT 値との関係についてはびらんの有する症例のほうが GOT, GPT 値が約 2 倍と高値であった。

肝障害と OLP の発症の機序については、肝疾患に対する治療薬^{4, 18, 19)} の関与、肝炎ウイルス関連抗原の関与¹⁵⁾、肝細胞に対する自己免疫反応の関与^{2-4, 20)} などが推察されている。太田ら³⁾ は始めに何らかの原因で自己免疫反応が肝で起こり、皮膚が交叉抗原性を有していたため扁平苔癬

を生じる可能性、逆に初めに皮膚で自己免疫反応が起こり、肝組織が交叉抗原性を有していたために肝細胞障害が起こる可能性を指摘しているが、口腔粘膜においても同様のことが推察される。いずれにしても、詳細な機序は不明であるが、今回の結果から、OLP の患者では肝疾患を有するものが多く、また肝機能に異常を認めた症例は、びらん型が多く、病変が広範囲であり、肝機能障害が OLP の発症要因のひとつになり、また増悪因子として関与している可能性が示唆された。

今回の結果は OLP 患者の初診時の口腔症状についての結果であり、OLP と肝機能の関連をさらに明確にするためには今後 OLP の症状の変化と肝機能に関する検査値の変化の関係や、肝機能に対する治療と OLP の症状の推移などについても経過を追って検討し報告する予定である。

結 語

自治医科大学歯科口腔外科を受診し病理組織学的に OLP と診断された68例について肝機能との関連を検討した。

1) 肝機能の異常を認めた症例（異常群）は、12例（17.6%）で、異常を認めなかった症例（正常群）は56例（82.4%）であった。

2) 性別は 異常群で男女比は1:1.4、正常群では、1:1.9で平均年齢は異常群で54.3歳、正常群で55.4歳で、両群とも差はなかった。

3) 主訴は異常群ではしみが66.7%と大部分を占め、ついで違和感、発赤が8.3%であった。正常群ではしみが46.4%、白斑、ただれが17.9%であった。

4) 既往歴は68例中56例82.4%に認め、異常群では全症例に何らかの既往歴を認め、その内訳は、肝疾患が44.1%、次いで糖尿病が25.0%で、正常群では、高血圧症が10.7%、次いで消化器潰瘍が7.1%であった。

5) 発症部位については両群ともに頬粘膜が大部分を占め、ついで舌、歯肉の順で差は認められなかった。しかし、1人平均病変部位数は、異常群では4.8部位、正常群では2.8部位と明らかに異常群の方が多く、広範囲に認められた。

6) 臨床型は 異常群ではびらん型が60.7%と最も多く、次いで網状型が28.6%であり、正常群では網状型が54.7%と最も多く、びらん型が次いで38.0%であった。さらに異常群においてびらんの有無と GOT, GPT 値の平均値を比較すると、びらん有りはびらん無しに比較して GOT, GPT の平均値が共に約2倍の高値であった。

以上の結果から、肝機能に異常を認めた症例は、びらん

型が多く、病変が広範囲で、肝機能異常が OLP の発症、増悪因子として関与している可能性が示唆された。

文 献

- 1) 石川梧朗監修：口腔病理学II. 永未書店、京都、215-221, 1982.
- 2) 武居 彰, 北村啓次郎：慢性肝炎を合併した扁平苔癬の2例。皮膚臨床 32: 337-341, 1990.
- 3) 太田みどり, 生野重明, 戸田 浄：慢性肝炎に合併した扁平苔癬。臨床 40: 641-644, 1986.
- 4) 山本俊幸, 大久保担子：肝障害を合併した扁平苔癬の1例。皮膚臨床 35: 1644-1645, 1993.
- 5) Rebora A., Patri P.L., Rampin E. et al: Erosive lichen planus and cirrhotic hepatitis. Ital. Gem. Rev. Dermatol. 15: 123-127, 1978.
- 6) Rebora A. and Rongioletti F.: Lichen planus and chronic active hepatitis. Acta Derm. Venereol. 64: 52-56, 1984.
- 7) Rebora A.: Lichen planus and the liver. Int. J. Dermatol. 31: 392-395, 1992.
- 8) Robert A.S., La Deane F. and Keyoumars S.: The association of mucocutaneous lichen planus and chronic liver disease. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 68: 406-410, 1989.
- 9) Mobacken H., Nilsson R. and Olsson R.: Incidence of Liver Disease in Chronic Lichen planus. Acta Derm. Venereol. 64: 70-73, 1984.
- 10) Scully C., Potts A.J., Hamburgery J., et al: Lichen planus and liver disease. how strong is the association? J. Oral Pathol. 14: 224-226, 1985.
- 11) Olmo J.A., Almenar E., Bagan J.V. et al: Liver abnormalities in patients with lichen planus of the oral cavity. Europ. J. Gastrol Hepatol. 2: 479-481, 1989.
- 12) Vincent S.D., Fotos P.G., Baker K.A., et al: Oral Lichen planus: The clinical, histical and therapeutic features of 100 cases. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 70: 165-171, 1990.
- 13) Bagan J.V., Aquirre J.M., Olmo J.A. et al: Oral lichen planus and chronic liver disease. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 78: 337-342, 1994.
- 14) 佐藤 郭, 森 士朗, 大谷真紀, 他：口腔扁平苔癬の病態に関する臨床的検討：輸血の既往、ウイルス感染症および血清学的性状。日口外誌 41: 333-335, 1995.
- 15) Powell F.C., Dickson E.R. and Rogers R.S.III.: Lichen planus and chronic active hepatitis: Reply. J. Am. Acad. Dermatol. 11: 142-143, 1984.
- 16) Korkij W., Chuang T. and Soltani K.: Liver abnormalities in patients with lichen planus. J. Am. Acad. Dermatol. 11: 609-615, 1984.
- 17) 国民衛生の動向. 厚生省統計会, 36: 450-451, 1991.
- 18) Seehafer J., Rogers R., Richard C. et al: Lichen planus-like lesions caused by penicillaminin in primary biliary cirrhosis. Arch. Dermatol. 117: 140-142, 1981.
- 19) Lamey P.J., McCartan B.E., MacDonald D.G. et al:

- Basal cell cytoplasmic autoantibodies in oral lichenoid reactions. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 79 : 44-49, 1995.
- 20) 溝口靖紘, 山本祐夫 : 肝臓疾患における免疫療法. 臨床免疫 17 : 452-460, 1985.
- 21) 浅田洗一, 山本英雄, 吉沢栄子, 他 : 口腔扁平苔癬の臨床病態の検討. 日口外誌 39 : 150-156, 1993.
- 22) 井上俊郎, 杉原 正, 鶴野一洋, 他 : 口腔扁平苔癬の臨床統計的観察. 日口外誌 28 : 1571-1576, 1982.
- 23) Ayala F. : Oral erosive lichen planus and chronic liver disease. J. Am. Acad. Dermatol. 14 : 139-140, 1986.
- 別刷請求先 : 赤坂庸子 〒 329-04 栃木県河内郡南河内町
薬師寺3311-1
自治医科大学歯科口腔外科学講座

Clinical Study on the Relationship between Oral Lichen Planus and Liver Dysfunction

Yoko AKASAKA, Hiromi NAITO(KOYANO), Yoshinori JINBU,
Chie KOYANO, Tadahide NOGUCHI, Koichi MATSUMOTO,
Yutaka KIMURA, Hiroto ITO, Kaichi SAITO, Miki MURAISHI,
Kazuyuki OHASHI and Hitoshi OSANO

Department of Dentistry and Oral Surgery, Jichi Medical School
(Chief : Prof. Yoko AKASAKA)

J. Jpn. Oral Muco. Membr., 2 : 36~41, 1996

Abstract : A clinical study was carried out on the relationship between oral lichen planus (OLP) and liver dysfunction in the patients who were found to have had lichen planus histopathologically.

1) Sixty-eight patients were used in this study. Of these patients, 12 patients had liver dysfunction (Group 1) (17.6%), while 56 patients had no liver dysfunction (Group 2) (82.4%).

2) The female to male ratio in Group 1 was 1.4 : 1, and that in Group 2 was 1.9 : 1. The average age was not different between the two groups.

3) The most frequent chief complaint in both groups was a pain of oral mucosa. However, the frequency in Group 1 (66.7%) was higher than that in Group 2 (46.4%).

4) Fifty-six of 68 patients had some medical histories of disease. In Group 1, all patients had some medical histories, including liver diseases (44.1%) and diabetes mellitus (25.0%). In Group 2, hypertension (10.7%) and ulcer of digestive tract (7.1%) were included.

5) The most prevalent region of OLP was buccal mucosa, followed by tongue and gingiva. The average number of lesions per patient was 4.8 in Group 1 and 2.8 in Group 2.

6) The most frequent clinical type in Group 1 was erosive type (60.7%), followed by reticular type (28.6). Whereas, in Group 2 reticular type was most frequent (54.7%), followed by erosive type (38%).

The results showed that in the patients with liver dysfunction, erosive type was predominant and that the lesions were wide-spreaded. These results suggested that liver dysfunction may be one of the eruption factors and critical factors of OLP.

Key words : oral lichen planus, liver dysfunction, clinical study

Reprint requests to Yoko AKASAKA, Department of Dentistry and Oral Surgery, Jichi Medical School, 3311-1 Yakushiji, Minami-Kawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi 329-04, Japan.

[Received March 15, 1996 : Accepted May 21, 1996]