症例報告

初期口腔扁平苔癬の1例

石井友行 篠原正徳 中村誠司
堀之内康文 池辺哲郎 広木朗子
白砂兼光

抄録 : 口腔扁平苔癬 (OLP) の発生初期症例 (発症後5日目例) を免疫組織学的に検索した。症例は20歳, 男性で, 病変は両側歯肉~頬粘膜の丘疹型 OLP であった。病変は発症後1週間で急速に拡大, その後, 自然軽快し, 2週後には肉眼的, 組織学的に完全治癒した。免疫組織学的には, 上皮下の浸潤 T 細胞中に慢性病変では殆ど認められない γ/δ + T 細胞および NK 細胞が認められた。OLP においてこれらの細胞出現の意義は不明であるが, OLP の発症あるいは初期において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。さらに, 上皮細胞に近接する T 細胞および上皮細胞に著明な活性化抗原 (CD25, CD69) の発現が認められた。これらのことより OLP の発症から初期の段階では T 細胞と上皮細胞における活性化および機能発現の亢進が生じていることが示唆された。

キーワード : 口腔扁平苔癬, T リンパ球, 活性化抗原分子, 免疫組織化学

緒言

扁平苔癬は皮膚, 口腔粘膜に見られる角化異常を伴う慢性炎症性疾患で, 臨床的にも比較的遭遇する機会の多い疾患の一つである¹⁾。皮膚扁平苔癬は, 数年で着色を残し, 自然治癒する傾向が強いのに対し, 口腔扁平苔癬 (OLP) はより慢性的な性格を有し, 難治性である^{1,2)}。また, 臨床所見においても, 掻痒感の強い, 多角形の特徴的な丘疹を呈する皮膚病変に対し, 口腔病変では網状, 丘疹, 水疱, 萎縮, ビラン潰瘍, 白斑と多彩な肉眼的所見を呈し, 一つの病変内での合併もしばしば認められる。

口腔扁平苔癬は, また長期に渡っていわゆる”口内炎”として見過ごされ, 病変が拡大したり, あるいは疼痛等の自覚症状が著しくなった段階で, 歯科医を経由し, 受診することが多い。当科での過去8年間の観察では, OLP 患者163名の9割以上が, 粘膜異常を自覚してから, 当科受診まで, 1カ月以上経過しており, いわゆる初期病変といわれる2週未満の症例に遭遇することは極めて稀であった。今回われわれは, 開業医にて偶然, 歯科治療中に病変の出現が認められ, 病変発現後5日目に当科受診した OLP 初期症例1例を経験し, 従来報告されてきた慢性 OLP 病変と異なる所見を得たので文献的考察を加えて報告する。

症例

患者 : 20歳, 男性

初診 : 平成3年10月30日

主訴 : 左右頬粘膜~歯肉の白斑と疼痛

既往歴 : 10歳時に家族性溶血性貧血のため脾臓摘出, および花粉症

家族歴 : 特記すべき事項なし

現病歴 : 平成3年10月中旬頃から某歯科医にて左側下顎大白歯の加療を受け, 10月23日治療を受けた時はいまだ, 口腔粘膜に異常は認めなかったとのことであった。10月25日より左右大白歯相当頬粘膜に”腫れぼったい”違和感を自覚し, 同部位に数個の小白斑を認めたが放置していた。その後, 小白斑は頬粘膜の後方~前方, および歯肉, 軟口蓋に播種状に拡大し, 接触痛も出現してきたため, 10月30日同歯科医院を受診し, 口腔粘膜の異常を指摘され, 同日当科初診した。

現症 :

全身所見 : 体格中等度, 発熱, 倦怠感, 貧血等の異常は認められなかった。

口腔外所見 : 皮膚に異常所見なく, 顎下, 頸部リンパ節の腫大, 圧痛も認められなかった。

口腔内所見 : 両側小白歯~大白歯相当部頬粘膜, 歯肉および一部軟口蓋にかけて, 粘膜の潮紅を伴う多数の白色丘疹病変が認められた。一部, 数個の丘疹が癒合して白色線条~白斑様病像を呈し, また大白歯相当部頬粘膜には一部ビランを伴う部位も認められた。舌, 口底, 口唇には異常は認められなかった (写真1)。

臨床診断 : 丘疹型口腔扁平苔癬

処置および経過 : 平成3年11月1日頬粘膜の生検および

Fig. 1 Oral finding (early phase)

一般血液検査を施行したが、血液検査では異常所見は認められなかった。その後、処置は行わず経過観察のみを行ったところ、11月7日には頬粘膜～歯肉～軟口蓋に広範囲に認められた潮紅および丘疹病変は縮小、軽減した。さらに、11月14日には病変は肉眼的に完全に消失した。12月5日、病変は認められなかったが、初回生検部に近接した頬粘膜部の再生検を施行した（写真2）。現在まで約3年6カ月間、定期的に経過観察を行なっているが、再発は認めていない。

病理組織学的所見：初診時の生検標本では粘膜固有層上部に帯状の単核球系細胞浸潤が認められ、さらに粘膜上皮に錯角化ならびに基底細胞の水腫変性像が認められ、典型的な OLP の組織像と診断された。治癒時の生検標本で

Fig. 2 Oral finding (healed condition)

は組織学的には粘膜固有層の帯状の細胞浸潤は認められず、正常粘膜組織像と診断された。（写真3）。

免疫組織学的所見：

a) リンパ球サブセットについて

病変部の浸潤リンパ球は CD3+T 細胞が主体で、CD20+B 細胞は殆ど認められなかった。これら T 細胞では、CD4+T 細胞が浸潤層の全層に渡って優位に分布し、CD8+T 細胞は上皮直下に限局性に認められるのみであった。また、CD45RO+T 細胞は CD45 RA+T 細胞に比して浸潤部全層に渡って優位に分布していた。さらに、慢性 OLP 病変では殆ど認められない NK 細胞、 γ/δ +型 T 細胞がかなりの割合で認められた（写真4）。

b) 活性化抗原について

Fig. 3 Histological finding (HE, ×55)
early phase (upper),
healed condition (bottom)

Fig. 4 Immunohistochemical finding (×250)
NK cell (CD 56 positive cell) (upper),
γ/δ positive T cell (TCR δ 1 positive
cell) (bottom)

早期活性化抗原 CD25 (IL-2レセプター) および CD69 についてその発現を観察した。CD25+, CD69+T 細胞は慢性病変に比べて高頻度に認められ、特に上皮に近接する T 細胞で著明に認められた (写真5)。

c) 上皮細胞について

病変部上皮の棘細胞および基底細胞層に HLA-DR 抗原および Intercellular adhesion molecule (ICAM-1) 抗原の発現が認められた。また、慢性病変では認められない CD69 抗原の発現が著明に認められた (写真6)。

考 察

OLP は、その肉眼的特徴から網状型、萎縮型、ビラン潰瘍型、丘疹型、水疱型、白斑型の5型に分類される³⁾。しかし、最近では単純に white forms (網状、丘疹、白斑型) と red forms (萎縮、ビラン潰瘍、水疱型) の2型に分類することも提唱されている⁴⁾。丘疹型病変は臨床的には網状型やビラン型病変に比べて比較的稀なものであり、当科での過去8年間の観察では丘疹型 OLP の発生頻度は126例中13例、10.3%であった (未報告)。また、丘疹型病変は初期の病態像として、比較的若年者に好発し、

自然治癒する傾向が高いと考えられている⁵⁾。Thorn らは611名の扁平苔癬患者の11%が丘疹型を呈し、最終診察時に病変が残存していたのは2%にすぎなかったと報告している⁶⁾。本症例もその臨床像は丘疹型で、病変が早期に自然治癒したことは、過去の報告と同様の所見であった。

本症例の病理組織学的所見では、1) 上皮の錯角化 2) 上皮基底細胞層の水腫変性 3) 粘膜固有層上部の帯状リンパ球系細胞の浸潤が認められ、WHO の OLP 診断基準⁷⁾を十分に満足するものであった。一方、免疫組織学的所見では、慢性 OLP 病変所見とは異なる本症例に特徴的な以下の所見が観察された。1) 慢性 OLP 病変において殆ど認められないγ/δ+型 T 細胞および NK 細胞が認められた。2) 慢性 OLP 病変に比べて、早期活性化抗原 CD25, CD69 を発現している T 細胞が、高頻度に認められ、これらは上皮基底細胞に近接する T 細胞で特に著明であった。3) 上皮細胞では、HLA-DR 抗原および ICAM-1 抗原の発現の増強とともに、慢性病変では認められない CD69 抗原の発現がみられた。

過去の報告から OLP の発症のメカニズムは T 細胞を主体とする細胞性免疫反応の関与が考えられてい

Fig. 5 Immunohistochemical finding ($\times 250$)
CD25 positive cell (upper),
CD69 positive cell (bottom)

Fig. 6 Immunohistochemical finding of epithelial cell ($\times 250$)
HLA-DR positive cells (upper),
CD69 positive cells (bottom)

る⁸⁻¹¹⁾。しかしながら、これらの報告は慢性炎症像が成立した後の免疫組織学的所見を基に論じられたものであり、初期の所見については詳細には言及されていない。今回の症例は、これまでの報告例と異なり極めて初期の OLP 病変であり、また慢性炎症性病変に移行せずに完全治癒した点など、OLP の発症および慢性化のメカニズムを考える上で貴重な症例と思われる。特に、浸潤 T 細胞に γ/δ + 型 T 細胞および NK 細胞が認められた点が特徴的であった。過去の OLP およびその他の慢性炎症性病変における報告でも、浸潤 T 細胞のほとんどは α/β + 型 T 細胞であると報告され¹⁰⁾、 γ/δ + 型 T 細胞および NK 細胞についてはほとんど注目されていない。しかし、今回の観察において、慢性炎症性疾患の発症時期においては、これらの細胞が何らかの役割を果たしていることが示唆された。従来、 γ/δ + 型 T 細胞および NK 細胞はウイルス感染、外傷、あるいは精神的ストレスによる障害時に発現される熱ショック蛋白に反応し、初期の免疫監視機構を担う細胞と考えられている¹²⁾。これらの観点から、極めて特異な臨床経過をたどった本症例の発症原因として、慢性 OLP 病変の原因としてはあまり支持されていないウイルス感染

等の可能性も考慮に入れる必要があると考えられた。さらに、 γ/δ + 型 T 細胞による組織修復、炎症反応の抑制も考えらるが、その点についての解明は今後の課題と考える。

また本症例における T 細胞および病変部上皮細胞の活性化、機能発現の亢進を示唆する点も特異な所見であった。活性化抗原発現については、これまでの報告では上皮内ランゲルハンス細胞に MHC 抗原の発現が認められることや⁸⁾、障害された上皮に近接する CD8 + T 細胞に活性化が認められるなどの報告があるが¹³⁾、早期活性化抗原 (IL-2 レセプター、トランスフェリンレセプター) の発現についてはほとんど認められず、休息状態であると考えられている¹⁰⁾。しかし、OLP が細胞性免疫反応により発症する疾患であるとすれば、局所において抗原特異的 T 細胞の抗原認識、T 細胞の活性化、T 細胞の分裂増殖などの機能発現という現象が免疫組織学的に証明されるはずである。以上の観点より、初期 OLP 病変における、浸潤 T 細胞および近接する上皮細胞の早期活性化抗原の発現は、OLP の発現～初期段階での細胞のダイナミックな機能発現を示唆する所見と考えられる。しかしながら、本症例のように自然治癒する病変が、慢性病変に移行する病変と同

じ発症メカニズムであるのか、もし同じメカニズムであるとするれば、治癒あるいは慢性炎症病変に向かわせる因子は何か、などが今後の課題と考える。一方、慢性 OLP 病変において、なぜ活性化T細胞がほとんど認められないのかという点については、慢性病変では非常に少数の抗原特異的T細胞と多数の非特異的T細胞により構成されているためか、あるいは特異的T細胞が多数あるものの、何らかの原因で多くのT細胞がアナージー（Anergy）の状態になっているためかなどが推察される。このことは、慢性炎症性病変の病態の解明および治療法の開発にとって解決されなければならない点と考えられる。これらの解明にあたっては、今後、抗原認識、活性化に重要とされる様々な接着分子あるいは浸潤T細胞の TCR レパトアーの解析などの遺伝子レベルの研究が更に必要と考える。

結 語

初期 OLP 病変の1例を経験し、慢性 OLP 病変と比較検討した。病変は両側歯肉～頬粘膜に発症した丘疹型であり、発症後急速に拡大したものの、短期間で肉眼的、組織学的に完全治癒し、再発は認められなかった。生検にて病変の免疫組織学的検索を行ない、慢性 OLP 病変と比較検討した結果、慢性 OLP 病変において殆ど認められない γ/δ 型T細胞およびNK細胞が認められた。また、浸潤T細胞および上皮細胞においても慢性 OLP 病変では認められない活性化抗原の発現が認められ、細胞機能の亢進が示唆された。

本論文の要旨は、第4回口腔粘膜疾患研究会（平成6年6月10日、大阪）において発表した。なお、本研究の一部は文部省科学研究費（00159667号）の補助金により行なった。

文 献

- 1) 西山茂夫：口腔粘膜疾患診療図説，1版，金原出版，東京，1970，126-135頁
- 2) Scully C. and El-Kom M. : Lichen planus : review and update on pathogenesis. J Oral Pathol 14 : 431-458, 1985.
- 3) Andreassen J.O. : Oral lichen planus : I. A clinical evaluation of 115 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 25 : 31-42, 1968.
- 4) Axell T. and Rundquist L. : Oral lichen planus-demographic study. Community Dent Oral Epidemiol 15 : 52-56, 1987.
- 5) Pindborg J.J. : Atlas of diseases of oral mucosa, 5th ed, W.B. Sanders Co, Philadelphia, 1992, P258-266.
- 6) Thorn J.J., Holmstrup P., Rindum J. et al : Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. J Oral Pathol 17 : 213-218, 1988.
- 7) WHO Collaborating centre for oral precancerous lesions. Definition of leukoplakia and related lesions : An aid to studies on oral precancer. Oral Surg 46 : 518-539, 1978.
- 8) Ishii T. : Immunohistochemical demonstration of T cell subsets and accessory cells in oral lichen planus. J Oral Pathol 16 : 356-361, 1987.
- 9) Walsh L.J., Ishii T., Savage N.W., et al : Immunohistological analysis of epithelial cell populations in oral lichen planus. J Oral Pathol Med 19 : 177-181, 1990.
- 10) Walsh L.J., Savage N.W., Ishii T., et al : Immunopathogenesis of oral lichen planus. J Oral Pathol Med 19 : 389-396, 1990.
- 11) 石井友行，原田 猛，竹之下康治，他：口腔扁平苔癬の臨床病理学的所見と免疫担当細胞の分布様相との関連について。日口外誌 36 : 50-55, 1990.
- 12) Siu G., Springer E.A. : The biology of the T-cell antigen receptor and its role in the skin immune system. J Invest Dermatol 94 : 91-100, 1990.
- 13) Kilpi A.M. : Activation marker analysis of mononuclear cell infiltrates of oral lichen planus in situ. Scand J Dent Res 95 : 174-180, 1987.

別冊請求先：篠原 正徳 〒812 福岡市東区馬出 3-1-1
九州大学歯学部口腔外科学第二講座

An Early Lesion of Oral Lichen Planus

Tomoyuki ISHII, Masanori SHINOHARA, Seiji NAKAMURA,
Yasufumi HORINOCHI, Tetsuro IKEBE, Akiko HIROKI
and Kanemitsu SHIRASUNA

*Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry,
Kyushu University. (Chief : Prof. Kanemitsu SHIRASUNA)*

J. Jpn. Oral Muco. Membr. 2 : 76~81, 1996

Abstract : A 20-year-old male had an early oral lichen planus (OLP) of only 5 days duration. The lesion showing a papular pattern of OLP was found in the bilateral buccal mucosae and gingivae. The histological findings were consistent with the histological criteria of OLP in accordance with the WHO standards. The lesion had rapidly developed up to 1 week, and then remitted naturally in the following 2 weeks. Immunohistological analysis revealed interesting findings which differ from those of chronic OLP lesions. First, γ / δ + T lymphocytes and NK cells were detectable in the subepithelial tissue of early OLP, suggesting that these findings may be due to cell damage by viral infection, trauma, or stress. The role of these subsets in OLP remains obscure, but possibly these cells may play a critical role in the initiation and/or early phase of OLP. Second, CD25+ and CD69+lymphocytes were predominantly located in close proximity to the epithelium, and the enhancement of HLA-DR, ICAM-1, and CD69 expression was also evident in early OLP. The increase of activation molecule expression suggested that the interactive activation of T lymphocytes and epithelium is a key event in the evolutionary stage of OLP.

Key words : oral lichen planus (OLP), T lymphocytes, activation molecules, immunohistochemistry

Reprint requests to Masanori SHINOHARA, Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Kyushu University. 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan.

[Received March 18, 1996 : Accepted May 13, 1996]