総 説

口腔粘膜疾患の疫学 —口腔白板症と口腔扁平苔癬—

池 田 憲 昭

Epidemiologic Studies of Oral Mucosal Lesions —Leukoplakia and Oral Lichen Planus—

Noriaki IKEDA

緒 言

疫学は、これまで循環器疾患、癌、感染症を始めとしてあらゆる疾患の原因究明と予防法確立をもたらす手段となってきた。また、疫学は、このような地域保健計画策定の基礎資料を得るために欠くべからず方法であるのはもちろん、最近では、薬物、手術などの客観的治療効果判定、感染予防対策の評価などの手段としても注目されている。

歯科口腔保健領域では、従来齲蝕に関する疫学的研究が盛んで、大きな成果を挙げている。口腔粘膜疾患については、1960年代に Pindborg らがインド、パプアニューギニアなどで行った白板症の有病率、病因に関する研究に端を発し、現在まで着実に成果が蓄積されているが、わが国からの報告は極めて少ない。口腔粘膜疾患の疫学的研究において、口腔前癌病変に関する研究は、口腔癌の一次予防法樹立に寄与しており、特に口腔癌の多発地帯で、かつ癌治療施設が乏しく、癌医も少ない西および東南アジア地域においては、さらにその必要がある。また、HIV 感染を代表とする新興感染症のみならず、従来の感染症の口腔症状についての疫学的研究は、疾病の進行過程と口腔症状との関連を示すことなどに貢献している。

疫学は、臨床医にとってはわかりにくい学問で、特に統計学と混同することがよくあるようである。疫学 (epidemiology) の語源は、ギリシア語の epi-demos-logia で、demos (人々、民衆) に関する logia (学問) という意味である。疫学の定義は様々だが、「人間集団を

対象として、人間の健康およびその異常の原因を宿主、病因、環境の各方面から包括的に考究し、その増進と予防を図る学問である」¹⁾が、語源にもよく合致しており、理解しやすい。宿主と環境は、個別特性、生活、社会習慣、民族、宗教、教育、地域、気候、風土などの様々な要因を意味し、遺伝学や医療人類学的視点からのアプローチも必要である。

口腔粘膜疾患は、広義では良性および悪性新生物、感染症を含むが、本論ではこれらを除く口腔粘膜病変のうち、特に前癌病変と口腔前癌状態として、口腔白板症と口腔扁平苔癬の疫学的研究を紹介し、口腔粘膜疾患の疫学調査のための方法論、口腔粘膜疾患の病因論と予防法、および今後の研究動向について述べる。

1) 用語の定義

前癌病変とは、正常な組織よりも癌を発生しやすい形態学的に変化した組織、と定義される (Report from a WHO 'Meeting, of Investigators on the Histological Definition of Precancerous Lesions, 1972)。口腔では、白板症と紅板症である²⁾。前癌状態とは、癌発生の危険性が有意に増加した全般的状態、とされ、例としてプランマービンソン症候群、粘膜下線維症、梅毒があげられる³⁾。

2) 口腔白板症の疫学

白板症は、口腔粘膜疾患の中で最も発生頻度の高い疾患の一つで、表1に示すように、その有病率は地域差が大きい。同一地域においては、民族差、性差、年齢差が有病率に影響を与えている。

口腔白板症の診断基準は、これまで幾度か変わってきたが、WHO³⁾は、『白板症を臨床的にも病理学的にもほかのどのような疾患にも分類されない白斑』として、定義している。1983年、スウェーデンのマルメで採択された定義は、

国立国際医療センター国際医療協力局
(局長: 古田直樹)

Bureau of International Cooperation International
Medical Center of Japan (Director General: Naoki
FURUTA)

Table 1 Prevalence of oral leukoplakia

Country	Author	Subjects			
		Prevalence	Sampling size	Age (Yr)	Year
India	PINDBORG et al. (7)	3.28	10000	n.r*	1965
India	PINDBORG et al. (8)	2.84	10000	n.r*	1965
India	PINDBORG et al. (9)	1.55	10000	n.r*	1966
India	ZACHARIAH (10)	2.36	5000	all ages	1966
India	MEROTHA (11)	1.1	5000	over 20	1969
India	MEHTA et al. (12)	1.7	50915	over 15	1969
India	GANGADHARAN & PAYMASTER (13)	0.69	203249	all ages	1971
India	MEHTA et al. (14)	0.67	101761	over 15	1972
Sweden	AXÉLL (15)	3.6	20333	over 15	1976
India	SILVERMAN et al. (16)	11.7	57518	over 35	1976
Burma	LAY et al. (17)	1.7	6000	over 15	1982
USA	BOUQUOT & GORLIN (18)	2.89	23616	over 30	1986
Thailand	REICHERT et al. (19)	1.1	1866	all ages	1987
Hungary	BÁNÓCZY J & Rigó (20)	1.3	7820		1991
Japan	IKEDA et al. (21)	2.5	3131	over 19	1991
Cambodia	IKEDA et al. (22)	1.1	1319	over 18	1995
Malaysia	ZAIN et al. (23)	0.96	11707	over 15	1995

*not reported

この WHO の基準に、『タバコ以外のいかなる物理的、化学的因子と関連の無い白斑』が追加され、病因的および臨床的分類がされている⁴⁾。この定義は、臨床的に同症を診断するためには有用であったが、疫学調査では経過観察ができないこともあり、その後も WHO の定義を使用した報告が多い。こういった点を改善する定義として、1994年スウェーデンのウプサラで開催された国際シンポジウム⁵⁾において提唱されたのは、『白板症は口腔粘膜に優勢に認められる白色病変で、他のいかなる定義しうる病変として特徴づけられない。ある口腔白板症は癌化する』というもので、臨床診断でその白斑が他のいかなる疾患と明確に区別できない時は、暫定的診断 (Provisional diagnosis) として白板症と診断し、確定診断 (Definitive diagnosis) は、疑わしい病因の確認か、可能ならばそれを除去した結果、そして持続的な病変については病理組織学的検査の結果で下される、としている。疫学的研究で、疾患定義が重要であるのは、それによって疾患の有病率が大きく変化し、国際的に調査結果が比較できないからである⁶⁾。そういう意味において、疫学的調査では、どのような疾患定義を採用しているかを常に確認することが肝要である。

白板症の有病率

表1に示すように、高い有病率を示す地域としては、インドの11.7%があり、低い有病率としては、同じインドの0.67%が報告されている。しかしながら、これらの数字は、

疾患定義、対象年齢を配慮して比較する必要がある。インドからの報告の大きな差は、同国内でも、地域によって煙草習慣の内容が異なるためであるかもしれない²⁴⁾。11.7%の高い有病率を示した理由として、対象年齢が35歳以上で高いこと、産業労働者という職種に限定していること、そして対象者の98.3%という高率に喫煙か、喫煙と pan (betel quid と同じ) などの咀嚼習慣との併用があったことが考えられる¹⁶⁾。

民族間の白板症の有病率の差は、マレーシアにおける Zain らが報告している²³⁾。マレーシアは、マレー系、インド系、中国系およびその他のマレー系 (原住マレー系, other Bumiputras) から成る他民族国家である。1994年の調査によると、その民族間の白板症の有病率の差が明らかで、インド系2.74%, 原住マレー系1.89%に対して、マレー系、中国系は、それぞれ0.8%, 0.32%にすぎない。この差は、各民族の喫煙、飲酒習慣などの生活習慣の違いだけでなく、遺伝子レベルの個体特性の違いも関与しているのかもしれないが、今後の課題となろう。

性差は、地域差に関わらず男性に有病率が高い。一般に男性に喫煙習慣、飲酒習慣率が高いことがその理由としてあげられている。しかしながら、マルメの白板症の定義⁵⁾による、喫煙習慣と関与していない特異的白板症 (Idiopathic leukoplakia) の癌化の可能性は、煙草関連の白板症のそれより高いとされており²⁵⁾、特異的白板症の

場合が多い女性の白板症には注意が必要である。

口腔白板症の危険因子の一つである喫煙習慣も、その使用方法や煙草の性状によって白板症発生の相対危険度が異なる。ケニアでの調査によると、市販の煙草（シガレット）単独では、相対危険度が4.5に対して、加工のしていない煙草（Kiraiku）が10.0と2倍以上高かったとしている²⁶⁾。スリランカの調査では、前癌病変と前癌状態発生の危険度は、煙草（シガレット）単独では6.9倍（男性）で、タバコ含有のベテル咀嚼習慣では9.7倍（男性）だが、両習慣を併せ持つ場合は、19.3倍と高くなる²⁷⁾。日本人の喫煙者（シガレット）に白板症が発生する危険性は、対照に比し3.74倍である²¹⁾。

年齢差は、いずれの報告でも高齢者に有意に有病率が高い。

癌と栄養については、症例・対照研究の手法を用いた研究が数多くあり、口腔癌においても、緑黄色野菜の欠乏が危険因子の一つとして挙げられている²⁸⁾。口腔白板症についても、喫煙以外の危険因子として栄養因子も注目されつつある²⁹⁾。

白板症の悪性化率については、病院統計による種々の報告があり、平均4%とされている³⁰⁾。ある集団をある期間観察した研究では、Silverman¹⁶⁾は2年間で0.13%のみが癌化したとしている。また、Guptaらは、臨床症状によってその癌化率は異なるとし、白板症の均一型の癌化する相対危険度が25.6に対して、結節型（nodular type）が3243.2と極めて高いと報告している³¹⁾。白板症は、一般に、発展途上国に有病率が高い傾向にある。癌治療のための施設とマンパワーの不足しているこれらの国では、前癌病変の一次予防と二次予防が効果的となるとの見方から、その予防措置確立のための研究が進んでいる。Guptaらは約12,000名のタバコ習慣者に対して、禁煙教育を試み10年間その経過を観察して、一次予防が効果的であることを示した³²⁾。Warnakulasuriya³³⁾らは、訓練をしたプライマリヘルスワーカーが、満足しうる精度で口腔白板症をはじめとする口腔前癌病変および癌を検出できることを示し、途上国における口腔癌の二次予防としての集団検診の可能性を示唆した。

3) 口腔扁平苔癬の疫学

口腔扁平苔癬の臨床的診断基準

多発性に口腔粘膜に出現することが多い炎症性角化病変で、原因は不明である。粘膜下組織の細胞浸潤のほとんどがT細胞であることから、本疾患は粘膜における抗原性変化に対する細胞性免疫系の反応を示している。臨床診断基準としては、WHO³⁴⁾が示したものとして、『網状、斑状、丘状の型を取り、白色線（Wickham 線条）を特徴と

し、粘膜が萎縮性で、ビランを伴うことがある』が、疫学調査ではよく引用されている。Pindborg³⁵⁾らは、臨床的には典型的な白線条を伴うもののみを扁平苔癬として検出している。Axell³⁶⁾は、扁平苔癬を白色型（丘状、網状、斑状）と赤色型（萎縮状、潰瘍型、水疱状）と分類しているが、全ての部位に白線条は伴わなくとも、いずれかの病変に伴っていれば、扁平苔癬と診断している。口腔扁平苔癬が前癌状態かどうかは、いまだ議論の多いところであるが、癌化するリスクがより高く、前癌状態であるという意見が大勢を占めつつある^{37,38)}。そういう意味では、疫学調査において口腔扁平苔癬を赤色型と白色型に分類する意義は大きいと思われる。

疫学調査における病理診断については、必ず行っている場合³⁹⁾、疑わしい場合のみ生検を行なったもの³⁵⁾、臨床診断と病理診断とを事前に比較して、臨床診断精度と信頼性を示しているものがある³⁶⁾。

口腔扁平苔癬の有病率

口腔扁平苔癬は、表2に示すように、有病率は0.02-1.9%で、概して白板症より低い。高い有病率としては、スウェーデン³⁶⁾の1.9%およびカンボジア²²⁾の1.8%があげられ、他の地域ではおおむね0.5%以下の有病率であった。Axellはスウェーデンの有病率が高いことの理由の一つとして、診断基準の相違を挙げている。Pindborgらがインドにおいて行った調査では、典型的な白線状が認められなければ扁平苔癬として検出しなかった。そのため、Axellらの分類による白色型に相当する扁平苔癬のみが検出され、赤色型の多くは検出されなかった可能性があるということらしい。もう一つの理由として、扁平苔癬の病因として心理学的要因が関与していることがあげられるとしている³⁶⁾。Ikedaは、カンボジアの女性のベテル・タバコ咀嚼習慣と扁平苔癬との関連を示し、地域的特性があったとした²²⁾。

民族別には、マレーシアにおける口腔粘膜疾患疫学調査によると、インド系に最も高く（0.63%）、原住マレー系（0.75%）、マレー系（0.31%）と続き、中国系（0.18%）は最も低かった。この理由を知るためには、症例・対照研究の手法による調査がさらに必要である⁴⁵⁾。

いずれの報告においても、性別には、女性に多く、また年齢的には中年以降に有病率が高くなっており、これまでの病院統計と一致した結果である。

喫煙習慣については、非喫煙者にむしろ有病率が高いとする報告^{21,36)}とタバコ習慣者に高い³⁵⁾とするものがある。一般的に喫煙者率の低い女性に有病率の高い疾患であるので、喫煙とは陰性の関連があることは理解できるが、斑状型は喫煙習慣者に多く出現する³⁶⁾とされており、臨床型によってはその危険要因となりうるらしい。一方、タバコ・

Table 2 Prevalence of oral lichen planus

Country	Author (s)	Subjects			
		Prevalence	Sampling size	Age (yr)	Year
India	PINDBORG et al. (7)	0.19	10000	n.r*	1965
India	PINDBORG et al. (8)	0.22	10000	n.r*	1965
India	PINDBORG et al. (9)	0.02	10000	n.r*	1966
India	ZACHARIAH (10)	0.4	5000	All ages	1966
India	MEHTA et al. (40)	0.1-1.0	50915	Over 15	1971
India	PINDBORG et al. (35)	1.5	7639	Over 15	1972
India	SMITH et al. (41)	0.63	57518	Over 35	1975
India	BHONSLE et al. (42)	1.8	10287	Over 15	1979
Burma	LAY et al. (17)	0.4	6000	Over 15	1982
India	VANISH & JENA et al. (43)	0.18	29448	Over 15	1985
Sweden	AXÉLL & RUNDQUIST (36)	1.9	20333	Over 15	1987
India	CHATTOPADHYAY (44)	0.15	119577	n.r*	1988
Japan	IKEDA et al. (21)	0.5	3131	Over 18	1991
Cambodia	IKEDA et al. (22)	1.8	1319	Over 15	1994
Malaysia	ZAIN et al. (45)	0.38	11707	Over 25	1995

*not reported

ベテル咀嚼習慣のある者には、無い者に比べて、その有病率が高いとされ^{22, 23, 35)}、スナッフデ IPPA（嗅ぎタバコを口腔粘膜の一部につけておく）習慣者にも、扁平苔癬の有病率が高い³⁶⁾ので、タバコ、ベテルなどの化学的刺激だけではなく、擦過などの局所に対する物理的な刺激や、それによって生ずる微小外傷も発生の要因の一つとなっている可能性もある。

扁平苔癬は局所的な疾患ではなく、全身疾患であるとされ、肝炎、糖尿病などの関与に関する疫学的研究がいくつか報告されている。イタリアにおいて多施設で行なわれた症例・対照研究では、様々な肝疾患によって、その相対危険度（1.5～5.5）も様々であったという⁴⁶⁾。Tanei らは、病院扁平苔癬患者と対照による前向き研究によって、扁平苔癬患者は、皮膚、粘膜、および皮膚、粘膜合併のいずれの場合も、抗C型肝炎ウイルス抗体の保持者が有意に多かったとしている⁴⁷⁾。糖尿病との関連については、Van Dis らが、病院外来患者ベースで、症例・対照研究を行ったところ、273名の糖尿病患者の内、口腔扁平苔癬を生じていたものは、11名（4%）、歯科外来受診者から選んだ対照者は8名（3%）でその関連は否定的されている⁴⁸⁾。しかしながら、これまでのところ、住民ベースの疫学的研究により、扁平苔癬と肝疾患、糖尿病との関連を言及した報告は無い。

歯科治療用の金属については、口腔扁平苔癬の発生要因として強調する報告が多いが、疫学的手法を用いては解明

されていない。

4) 疫学調査のための検査者の診断基準の標準化

ある疾患の疫学調査を実施するためには、その疾患の診断基準が確定している事が前提となる。口腔白板症の診断基準は、先に述べたような経緯で国際的に議論されているが、それぞれの研究者が、それぞれの診断基準を設けて調査する場合も多々ある。しかしながら、こういった場合は、他の研究結果との比較が困難となる。

疫学調査結果の信頼性は、診断基準が国際的に確定している事に加えて、この診断基準が検査者間および同一検査者間で標準化され、その手順と診断精度が記載されていることで評価される。

最近、口腔粘膜疾患の疫学調査のための、複数の検査者の訓練と標準化の方法について、Zain⁴⁹⁾らが報告している。16名の検査者に対する訓練として、1) 口腔癌、粘膜疾患に関する講義、2) カラー病変写真と診断基準の記載したマニュアルを用いた疾患の説明、3) 病変のスライド写真による2回の疾患診断試験、4) 患者と健康者を実地検査して、指導者の結果と比較する。このような訓練と試験の結果、検査者の診断精度（陽性反応的中度）が80%になることをゴールとしている。Ikeda⁵⁰⁾らは同様な方法で、わが国において口腔癌検診に先立ち、複数の一般歯科医師の訓練と評価を実施している。

4) 口腔粘膜疾患の疫学的研究の今後の展望および結語

口腔前癌病変、前癌状態の発生要因の解明は、これまで

多数のよくデザインされた症例・対照研究およびコホート研究によって明らかにされつつある。明らかに喫煙およびタバコ、ベテル咀嚼習慣が発生要因である白板症に対しては、Gupta³²⁾らが10年間の介入試験を実施して、禁煙教育を主体とする一次予防が白板症の発生をかなり防止することを示したのは、画期的な事であった。しかしながら、このような習慣の関与しない白板症の発生要因の解明はこれからの研究テーマの一つである。

扁平苔癬の発生要因の解明について、酵素組織化学的または分子生物学的アプローチがされているが、疫学的なアプローチがほとんどされていない。女性に多い疾患である事に注目した疫学的研究はこれまで報告されていない。喫煙や飲酒以外の生活因子や、DNA を含めた個別特性を切り口とした研究、または血清疫学的研究が今後は増えてくるだろう。

HIV 感染の口腔症状と病期との関連は、病院患者の統計結果による報告だけで、地域住民を対象とした研究はない。HIV 感染者の Quality of life を維持し、より延命を計ることを主眼とする現在の治療法や不快な口腔症状の予防法を改善するための様々な情報が疫学的調査によって得られることになろう。

口腔粘膜疾患の疫学的研究はまた、国際共同研究にふさわしいテーマが多い。途上国と先進国の研究者が相互に尊重しながら、研究成果を地域の人々に返すことができるような、健全な研究の場にしてゆきたい。

文 献

- 1) 金光正次, 岡田 博, 甲野礼作, 重松逸造, 平山 雄編: 疫学とその応用, p1, 南山堂, 1996.
- 2) Pindborg J.J.: Oral cancer and precancer. p.15-16, 1980, John Wright & Sons Ltd, Bristol.
- 3) World Health Organization Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions.: Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on precancer. Oral Surg 1978; 46: 518-39.
- 4) Åxell T, Holmström P, Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. International seminar on leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. Community Dent Oral Epidemiol 1984; 12: 145-154.
- 5) Åxell T, Pindborg JJ, Smith C.J., Van Der Vaal I. An International Cooperative Group on Oral White Lesions. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. Oral Pathol Med 1996; 25: 49-54.
- 6) Åxell T. Occurrence of leukoplakia and some other white lesions among 20333 adult Swedish people. Community Dent Oral Epidemiol 1987; 15: 46-51.
- 7) Pindborg JJ, Chawla TN, Misra RK, Nagpaul PK, Gupta VK. Frequency of oral carcinoma, leukoplakia, leukokeratosis, leukoedema, submucous fibrosis, and lichen planus in 10,000 Indians in Lucknow, Uttar Pradesh, India. Preliminary report. J Dent Res 1965; 44: 615.
- 8) Pindborg JJ, Kalapessi HK, Kale SA, Singh B, Talyerkhan BN. Frequency of oral leukoplakia and related conditions among 10,000 Bombayites. J All India Dent Assoc 1965; 37: 288-329.
- 9) Pindborg JJ, Bhatt M, Devanath KR, Narayana HR, Ramachandra S. Frequency of oral white lesions among 10,000 individuals in Bangalore, South India. Preliminary report. Ind J Med Res 1966; 20: 349-352.
- 10) Zachariah J, Mathew B, Varman Nar, Iqbal AM, Pindborg JJ. Frequency of oral mucosal lesions among 5000 individuals in Trivandrum, south India. J All India Dent Assoc 1966; 38: 190-194.
- 11) Meroth MC. Oral mucosal lesions in 5,000 individuals of Neyveli. Israel J Dent Mes 1969; 24: 832-849.
- 12) Mehta FS, Pindborg JJ, Gupta PC, Daftary DK. Epidemiologic and histologic study of oral cancer and leukoplakia among 5,0915 villagers in India. Cancer 1969; 18: 40-41.
- 13) Gangadharan P, Paymaster JC. Leuko-plakia- an epidemiologic study of 1,504 cases observed at the Tata Memorial Hospital, Bombay, India. Brit J Cancer 1971; 25: 657-669.
- 14) Mehta FS, Gupta PC, Daftary DK, Pindborg JJ, Choksi SK. An epidemiologic study of oral cancer and precancerous conditions among 101, 761 villagers in Maharashtra, India. Int J Cancer 1972; 10: 134-141.
- 15) Åxell T. A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. Thesis, Odontol Revy 1976; 27: Suppl 36.
- 16) Siverman S, Bhargava K, Mani N, et al. Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57,518 industrial workers of Gujarat, India. Cancer 1976; 38: 1790-1795.
- 17) Lay KM, Sein K, Myint A, Ko S, Pindborg JJ. Epidemiologic study of 6,000 villagers of oral precancerous lesions in Bilygun: preliminary report. Community Dent Oral Epidemiol 1982; 10: 152-155.
- 18) Bouquot JE, Gorin RJ. Leukoplakia, lichen planus and other oral keratoses in 23,616 white Americans over the age of 35 years. Oral Surg 1986; 61: 373-381.
- 19) Reichart PA, Mohr U, Sriwan S, Geerlings H, Theetranont C, Kangwan-Pong T. Precancerous and other oral mucosal lesions related to chewing, smoking and drinking habits in Thailand. Community Dent Oral Epidemiol 1987; 15: 152-160.
- 20) Bánóczy J, Rigo O: Prevalence study of oral precancerous lesions within a complex screening

- system in Hungary. *Community Dent Oral Epidemiol* 1991 ; 19 : 265-267.
- 21) Ikeda N, Ishii T, Iida S, Kawai T. Epidemiological study of oral leukoplakia based on mass screening for oral mucosal diseases in a selected Japanese population. *Community Dent Oral Epidemiol* 1991 ; 19 : 160-163.
 - 22) Ikeda N, Handa Y, Khim SP, Durward C, Axéll T, Mizuno T, Fukano H, Kawai T. Prevalence study of oral mucosal lesions in a selected Cambodian population. *Community Dent Oral Epidemiol* 1995 ; 23 : 49-54.
 - 23) Zain RB, Ikeda N, Gupta PC and Axall T: Prevalence of oral leukoplakia in a country-wide survey of 11,697 persons in Malaysia. Abstract of The International Association of Oral Pathologists VIIIth International Congress. Tront, Canada, 1996.
 - 24) Bonsle RB, Murti PR and Gupta PC: Tobacco habits in India. *Control of Tobacco-Related Cancers and Other Diseases*. Ed. Gupta PC, Hamner III JE and Murti PR. 25-46. Oxford University Press, Bombay, 1992.
 - 25) Einhorn J and Wersall J: Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral mucosa. *Cancer* : 20 : 2189-2193, 1967.
 - 26) Macigo FG, Mwaniki DL and Guthua SW: The association between oral leukoplakia and use of tobacco, alcohol and Khat based on relative risks assesment in Kenya. *European Journal of Oral Sciences* : 103 : 268-273, 1995.
 - 27) Warnakulasuriya KAAS: TSmoking andchewing habits in Sri Lanka. Ed. Gupta PC, Hamner III JE and Murti PR. 113-118. Oxford University Press, Bombay, 1992.
 - 28) Eduardo L. Franco, Luiz P. Kowalski, Benedito V. et al: Risk factors for oral cancer in Brazil: A case-control study. *Int. J. Cancer*. 43, 992-1000, 1988.
 - 29) Shanmuhasuntharam P, Zain R B., Ishak R., et al: Serum concentrations of alpha-carotene, beta-carotene, Retinol andalpha-tocophenol in Malaysian patients with oral premalignant and malignant lesions. *Oral Cancer*. 15-18, 1995.
 - 30) Bouquot JE: Reviewing oral leukoplakia. *Clinical concepts for 1990s*. *JADA* 122 : 80-82, 1991.
 - 31) Gupta PC, Bhonsle RB, Murti PR et al: An epidemiologic assesment of cancer risk in oral precancerous lesions in India with special reference to nodular leukoplakia. *Cancer* 63 : 2247-2252, 1989.
 - 32) Gupta PC, Murti PR, Bhonsle RB et al.: Effect of tobacco use on the incidence of oral mucosal lesions in a 10 yr follow-up study of 12212 users. *Oral Diseases* 1, 54-58, 1995.
 - 33) Warnakulasuriya KAAS, Ekanayake ANI, Sivayoham S et al: Can primary health wotkers screen for oral cancer? *World Health Forum*, 4, 202-204, 1983.
 - 34) World Health Organization: Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. *Community Dent Oral Epidemiol* 1980 ; 8 : 3-25.
 - 35) Pindborg JJ, Mehta FS, Daftary DK et al: Prevalence of oral lichen planus among 7639 Indian villagers in Kerala, South India. *Acta Dermatovener*, 52 : 216-220, 1972.
 - 36) Axell T and Rundquist L: Oral lichen planus-a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol* : 15 : 52-56, 1987.
 - 37) Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, et al.: Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol* : 17, 219-225, 1988.
 - 38) Barnard NA, Scully C, Everson JW et al: Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 22 : 421-424, 1993.
 - 39) Salem G: Oral lichen planus among 4,277 patients from Giza, Saudi Arabia. *Community Dent Oral Epidemiol* 17 : 322-324, 1989.
 - 40) Mehta FS, Pindborg JJ, Hamner III JE. Report on investigations of oral cancer and precancerous conditions in Indian rural populations. 1966 - 1969. Munksgaard: Copenhagen, 1971.
 - 41) Smith LW, Bhargave K, Mani NJ et al.: Oral cancer and precancerous lesions in 57,518 industrial workersof Gujarat, India. *Ind J Cancer* 12 : 118-123, 1975.
 - 42) Bhonsle RB, Pindborg JJ, Gupta PC, PR Murti et al: Incidence rate of oral lichen planus among Indian villagers. *Acta Dermatovener*, 59 : 255-282, 1979.
 - 43) Vaish PR and Jena DC: Prevalence of oral lichen planus among dental patients in Southern Orissa. *J Ind Dent Assoc* 57 : 139-141, 1985.
 - 44) Cattopadhyay A: Study of epidemiological features oforal lichen planus. *Ind J Dermatol* 33:13-15, 1988.
 - 45) Zain RB, Ikeda N and MOhamed B HJ: Oral mucosal lesions survey of adults in Malaysia. October 1993-February 1994. Report of Ministry of Health, Kuala Lumpur, 1995.
 - 46) Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia (GISED): Lichen planus and liver diseases: a multicentre case-control study. *BMG* 300 : 224-230, 1990.
 - 47) Tanei R, Watanabe K and Nishiyama S: Clinical and histopathologic analysis of the relationship between lichen planus and chronic hepatitis C. *The Journal of Dermatology* 22 : 316-323, 1995.
 - 48) Van Dis M and Parks ET: Prevalence of oral lichen planus patients with diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Pral Radiol Endod* 79 : 696-700, 1995.
 - 49) Zain RB, Ikeda N, Razak IA et al: Training examiners for a national epidemiological survey of oral mucosal lesions. *International Dental Journal*, 1996 in press.
 - 50) Ikeda N, Downer M, Ishii T et al: Annual screening for oral cancer and precancer by invita-tion to 60

-year-old residents of a city in Japan. Community
Dental Health 12 : 133-137.