症例報告

C型肝炎に対するインターフェロン療法により 口腔扁平苔癬の出現あるいは増悪を示した5症例

櫻井 仁 亨 朝比奈 泉 丸岡 豊
東中川真木子 戸田ひとみ 榎本 昭二

抄録：近年、肝疾患と扁平苔癬の関係を示唆する報告が数々なされているが、今回我々はC型肝炎に対するインターフェロン（IFN）療法により口腔扁平苔癬の出現あるいは増悪を示した5症例を経験したので報告する。

これら5症例に特徴的な臨床視診型あるいは病理組織学的所見はなかった。また、用いられたIFNはIFN α 2aかIFN α 2bで、その投与量は様々であった。

IFNが免疫系に作用することにより口腔扁平苔癬の症状を増悪させる可能性が考えられた。

キーワード：口腔扁平苔癬，C型肝炎，インターフェロン療法

緒 言

1978年、Rebora¹⁾により肝疾患と扁平苔癬の関連性が示唆されて以来、いくつかの多施設共同調査が報告され、その関連性が確認されている²⁻⁴⁾。当科において口腔扁平苔癬と診断された全患者中29%が何らかの肝疾患を有しており、そのうち約半数の患者がC型肝炎ウイルスの抗体が陽性であった。さらに興味深いことに、C型肝炎に対するインターフェロン（IFN）療法により口腔扁平苔癬の出現あるいは増悪を認めたものが5症例含まれていた。そこで、今回我々は口腔扁平苔癬の成因を考える一助になると考え、この5症例に対しIFNの種類や投与量、口腔内の症状の変化、病理組織像などについて検討を加えたので報告する。

症 例

当科において口腔扁平苔癬と診断されたもののうち、C型肝炎に対してIFN療法を受けていた5症例を対象とし、臨床視診型、病理組織像、血清生化学検査、C型肝炎ウイルス抗体などについて検討した。また、C型肝炎の病歴に関しては主治医と連絡を取ることであり調査した。それらを要約したものを表1および表2に示す。

症例1—46歳 男性。1992年4月よりC型肝炎に対するIFN療法を行い、一回量900万単位で約4ヵ月、一回量300万単位で15ヵ月、総量約7億単位のIFN α 2aを投与を受けた時点で口唇のびらん、歯肉縁の発赤、舌背部の荒れを自覚し始めた。その後、IFNを減量することなく一回量600万単位で投与を行っていたが、その度に症状が増悪し、疼痛の出現および出血を呈した。そこで、口腔内症状の出現した40日後にIFN投与を中止し、その1週間後の1994年6月、同症状を主訴に当科初診した。初診時の口腔内所見は両側頬粘膜に一部潰瘍型を伴う網状型および舌背部に周囲に白色の肥厚を伴う潰瘍型の病変を認めた（図1，左上）。血液検査結果は、GOT128，GPT146， γ -GTP25，第2世代C型肝炎ウイルス抗体陽性であった。その後、肝機能はGOT72~206，GPT15~319と安定しないものの、ステロイド軟膏塗布によって症状は緩解し、病変部には軽度の白斑を認めるのみであった。

症例2—64歳 女性。1959年に肝臓病、結核の診断を受け肺の切除手術を受ける。1983年3月に肝炎、1989年にC型肝炎ウイルス抗体の検査によりC型肝炎の診断を受けた。1992年10月よりIFN療法を開始し、IFN α 2bを一回量150万から300万単位で4ヶ月間、総量8700万単位の投与を受けた。投与終了1年後、口腔内の白斑を主訴に当科初診した。初診時の口腔内所見は両側頬粘膜から口腔前庭にかけて一部丘疹型を伴う網状型の病変を認めた。血液検査結果はGOT57，GPT58， γ -GTP16，第2世代C型肝炎ウイルス抗体陽性であった。その後肝機能は安定しており、

東京医科歯科大学歯学部口腔外科学第二講座（主任：榎本昭二教授）

〔受付：3月31日，1997，受理：5月20日，1997〕

Table 1. Medical history and clinical symptoms of oral lichen planus in the five cases.

In case 2 and case 5, they were diagnosed as liver disease or hepatitis before an antibody to hepatitis C virus was examined.

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
年齢 性別	46 男	64 女	51 女	67 女	64 女
既往歴	1957 輸血 1979 脂肪肝 1992 C型肝炎	1959 肺結核 1959 肝疾患 1989 C型肝炎	1992 肝機能低下 1993 C型肝炎 糖尿病	1960 腹膜炎 1993 C型肝炎	1987 肝炎 1992 C型肝炎
初発症状	口唇びらん, 歯肉発赤および 舌背部の荒れ	口腔粘膜の無痛 性白斑	口腔粘膜の びらん, 出血	頬粘膜のびらん	頬粘膜の疼痛
発症部位	両側頬粘膜, 舌背	両側頬粘膜, 口唇	左側頬粘膜, 右側 下顎臼歯部歯肉, 右側口蓋粘膜	両側頬粘膜, 下口唇粘膜	両側頬粘膜
臨床視診型	網状型, 一部びらん型	網状型, 一部丘疹型	網状型, 一部潰瘍型	網状型	網状型, 一部びらん型

Table 2. The relationship between interferon therapy and oral lichen planus.

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
IFN療法前の口腔内 症状	自覚症状なし	自覚症状なし	自覚症状なし	4 年前より白 斑を自覚	自覚症状なし
IFNの種類	IFN $\alpha 2a$	IFN $\alpha 2b$	IFN $\alpha 2a$	IFN $\alpha 2b$	IFN $\alpha 2b$
口腔内症状出現/増悪 までの投与期間	20カ月	4 カ月間の投 与終了後 1 年	1 カ月	10日	2 カ月
口腔内症状出現/増悪 までの総投与量	約 7億単位	8700万単位	1 億4400万単 位	9000万単位	3 億単位
口腔内症状出現後の変 化	投与する度に びらん, 出血 の出現, 悪化	特に変化なし	出血の出現, 悪化	出血の出現, 悪化	出血の出現, 悪化

ステロイド軟膏局所塗布にて口腔内症状は緩解した。

症例 3 - 51歳 女性。1992年12月に肝機能低下, 1993年4月にC型肝炎の診断を受け, 6月よりIFN療法を開始した。約1カ月間に一回量900万単位のIFN $\alpha 2a$, 計1億4400万単位の投与を受けた後, 口腔粘膜の出血および, びらんを認めた。そのため1カ月間の休薬を行い, その後は300万単位/週1回に減量して4ヶ月間投与を行っていた。1993年8月, 同症状を主訴に当科初診した。初診時の口腔内所見は左頬粘膜に網状型 (図1, 右上), 右下小白歯部頬側歯肉に網状型, 右上口蓋部歯肉に, 周囲に白色の肥厚を伴う潰瘍型の病変を認めた。血液検査結果は, GOT46, GTP45, γ -GTP36, 第2世代C型肝炎ウィルス抗体陽性であった。その後, ステロイド軟膏局所塗布にて症状緩解を示すが, IFNを投与するたびに症状の増悪を認め, 口腔

内自覚症状が消失したのは投与量を300万単位を週1回に変更してから2か月後であった。初診から1年後の時点で, 口腔内に白斑を認めるのみであった。

症例 4 - 67歳 女性。1960年に腹膜炎にて入院手術, また糖尿病とクロムおよび水銀に対する金属アレルギーの既往があった。1993年5月にC型肝炎の診断を受け, 翌年2月よりIFN療法を開始した。1990年頃より頬粘膜の白斑を自覚していたが放置, 一回量900万単位のIFN $\alpha 2$ を10日間連日投与を行い, 総投与量9000万単位に達した時点で頬粘膜のびらんが出現した。その後, IFNを投与するたびに症状は増悪し, 口腔粘膜の発赤, 疼痛の増加および出血を呈した。そこで投与量を1回600万単位に減量し隔日で1か月間投与したが, その間も口腔内症状は軽快傾向なく, 投与中断後1か月経過しても変化がないため皮膚科を受診

し、口腔扁平苔癬の診断のもと、数種の外用薬を処方されたが効果はなかった。その後再び900万単位を隔日で4か月間投与を行いIFN療法は終了となった。その4か月後、頬粘膜のびらんを主訴に当科を初診した。初診時の口腔内所見は両側頬粘膜（図1，左下），下唇に網状型の病変を認めた。血液検査の結果は，GOT49，GPT50， γ -GTP26，C型肝炎ウィルス-RNA陽性であった。口腔内症状はステロイド軟膏局所塗布にて緩解した。

症例5—64歳 女性。1987年慢性肝炎，1992年11月にC型肝炎ウィルス抗体の検査によりC型肝炎の診断を受け，同月IFN療法を開始した。IFN α 2bを一回1000万単位の投与を受け，投与開始より2か月後，約3億単位の投与を受けた頃から両側頬粘膜の疼痛を自覚した。投与開始より4

か月後，約5億4000万単位投与を受けた時点で，頬粘膜の疼痛を主訴に当科初診した。初診時の口腔内所見は両側頬粘膜にびらんを伴う網状型の病変を認めた（図1，右下）。血液検査結果はGOT21，GPT16， γ -GTP17，第2世代C型肝炎ウィルス抗体 陽性であった。その後も，IFNを投与する度に症状増悪し，1か月後，約7億単位投与にて口腔内病変部は易出血性となった。総投与量7億8千万単位投与にてIFN療法は終了したが，口腔内の症状は，IFN療法終了後1週間後から軽快傾向を示し，1か月後には症状はほとんど消失した。

考 察

近年，C型肝炎ウィルス抗体の発見および臨床検査手段

Fig. 1 Clinical appearance of oral lichen planus.

Erosive lesion on tongue in case 1 (left above). White reticular lesions with erosion on buccal mucosa in case 3 (right above). White reticular lesions on buccal mucosa in case 4 and 5 (left and right below).

Fig. 2 Photomicrograph of histo-pathological feature.

Lymphocytes infiltrate like bundle under epidermis; low magnification (above, $\times 40$), high magnification (below, $\times 100$).

としての応用に伴い、扁平苔癬との関連についての報告が増加してきた⁵⁻⁷⁾。今回、1992年から1994年までに当科を受診し、口腔扁平苔癬の病理診断を受けた患者91名を調査したところ、20名（全体の28.6%）の患者が何らかの肝疾患を有していた。また、肝疾患のうち50%にあたる10名（同11%）がC型肝炎ウイルス抗体陽性であった。この結果は、献血者の第2世代HCV抗体陽性率1.4%⁸⁾より明らかに高く、Gondolfo⁶⁾の報告による口腔扁平苔癬患者の同抗体陽性率9.5%と近似した値となった。C型肝炎患者に対する皮膚症状の調査では、Gumberら⁹⁾によるとC型肝炎ウイルス感染と扁平苔癬の直接的な関連は僅かであるとしている。また原因に関する Powlowskyら¹⁰⁾の仮説によると、扁平苔癬はC型肝炎ウイルスによって引き起こされる免疫学的な異常や神経学的変化もしくは様々なストレ

スによって発症するとしている。

最近、C型肝炎に対してIFN療法が選択される症例が増加してきたが、それにつれて口腔扁平苔癬の出現¹¹⁾、増悪¹²⁾や消失¹³⁾といった症例も報告されている。今回経験した5症例の初診時における臨床所見は、全ての症例において口腔内にのみ比較的広範囲の扁平苔癬様病変を示し（図1）、口腔外には何も症状はみられなかった。臨床視診型はRevola²⁾やGondolfo⁶⁾が報告するようなびらん型では必ずしもなく多様な病態を呈したが、症例2を除く4症例ではIFN投与により症状の増悪が見られた際にはびらんが出現した。また、病理組織学的には基底細胞層は明らかな鋸歯状を呈し、その直下に厚い帯状のリンパ球様細胞よりなる細胞浸潤が見られる典型的な扁平苔癬の組織像を示していた（図2）。一方、好酸球の遊走はみられず、IFNによる薬疹の可能性は否定できるものと思われた。また、肝機能との関連について検索したが、症状の悪化の時期との相関性はなかった。症例2を除いて、IFNが長期間大量投与されており、口腔扁平苔癬の増悪のためIFN療法の中止あるいは減量を余儀なくされている。これらの症例ではIFNを投与する度に口腔内症状も増悪を示しており、その投与が口腔扁平苔癬の増悪に関係していたことが推察された。IFN投与により増悪した症例の病理組織像は典型的な口腔扁平苔癬の像を示していたことから、増悪の原因は毛細血管の増生や血小板減少によるものではなく、リンパ球の局所への遊走が増強された結果によるものと考えられる。しかし、口腔扁平苔癬の発症とC型肝炎あるいはIFNとの関連についてはそれを明確にし得るデータを得ることはできなかった。

IFNは現在様々な分野で臨床応用されている。抗ウイルス効果を利用してB型及び、C型肝炎などに使用されるほか、抗腫瘍効果を利用して、多種の腫瘍性疾患の治療にも用いられている。また、その免疫調節効果を利用して膠原病などの免疫疾患にも応用されてきている。一方、IFNの副作用にはインフルエンザ様症状で代表される全身症状のほかに、消化器症状、皮膚症状など様々なものがある¹⁴⁾。このうち扁平苔癬の発症との関連で注目すべきものとして、扁平苔癬の原因の一つとして情緒因子が挙げられていることから躁鬱病の誘発といった精神神経症状がある。さらに、甲状腺炎の発症など自己免疫疾患が副作用として挙げられており、扁平苔癬の成因として免疫系の関与を考えるうえで興味深い。IFNの免疫系に与える作用のin vitroでの研究も様々な展開を見せており、それらから考えると、IFNはケラチノサイトやT細胞に対するHLAクラス I, IIの発現を増強させることによりT細胞を活性化し、その結

果サイトカイン産生の増加が起こり、口腔扁平苔癬への cytotoxic network 形成が促進され、扁平苔癬を発現もしくはその症状を増強させる可能性が考えられる^{15,16)}。今後、IFN の作用機序は解明されていくことが期待されるが、まだ未解明の口腔扁平苔癬の成因を究明する上で、今回の症例は意義深い示唆を与えるものと思われた。

結 論

今回我々は C 型肝炎に対して IFN 療法を受けていた口腔扁平苔癬の 5 症例に対し IFN の種類や投与量、口腔内の症状の変化、病理組織像などについて検討を加えたので若干の考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Reber A, Patri PL, Rampini E, et al.: Erosive lichen planus and cirrhotic hepatitis. *Int J Gen Rev Dermatol* 115: 123-127, 1978.
- 2) Reber A: Lichen planus and the liver. *Lancet* 10: 805-806, 1981.
- 3) Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia (GISID): Lichen planus and liver diseases: a multicentre case-control study. *BMJ* 300: 227-230, 1990.
- 4) Bagan JV, Aguirre JM, del Olmo J, et al.: Oral lichen planus and chronic liver disease: A clinical and morphometric study of the oral lesions in relation to transaminase elevation. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 78: 337-342, 1994.
- 5) Jubert C, Powlotsky J-M, Pouget F, et al.: Lichen planus and hepatitis C virus-related chronic active hepatitis. *Arch Dermatol* 130: 73-76, 1994.
- 6) Gondolfo S, Carbone M, Carrozzo M, et al.: Oral lichen planus and hepatitis C virus (HCV) infection: is there a relationship? A report of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 23: 119-122, 1994.
- 7) Nagao Y, Sata M, Itoh K, et al.: Lichen planus and hepatitis C virus in the Northern Kyushu region of Japan. *Eur J Clin Invest* 25: 910-914, 1995.
- 8) 吉沢浩司: 供血者のスクリーニングと輸血後 C 型肝炎の発症率の推移. *治療* 75: 1201-1207, 1993.
- 9) Gumber SC and Chopra S: Hepatitis C: a multifaceted disease: Review of extrahepatic manifestation. *Ann Intern Med* 123: 615-620, 1995.
- 10) Pawlotsky J-M, Dhumeaux D, Bagot M, et al.: Hepatitis C virus in dermatology. *Arch Dermatol* 133: 1185-1193, 1995.
- 11) Barreca T, Corsini D, Franceschini R, et al.: Lichen planus induced by interferon-alpha-2a therapy for chronic active hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 7: 367-368, 1995.
- 12) Protzer U, Ochsendorf FR, Leopolder-Ochsendorf A, et al.: Exacerbation of lichen planus during interferon alpha-2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterology* 104: 903-905, 1993.
- 13) Doutre CB, Couzigou P, et al.: Lichen planus and virus C hepatitis: disappearance of the lichen planus under interferon alfa therapy. *Dermatology* 184: 229, 1992.
- 14) 三宅和彦: インターフェロン治療 副作用とその対策 鈴木宏編集; C 型肝炎-診療の進歩- へるす出版, 東京, 1996, 217-225.
- 15) Yamamoto T. and Osaki T.: Characteristic cytokines generated by keratinocytes and mononuclear infiltrates in oral lichen planus. *J Invest Dermatol* 104: 784-788, 1995.
- 16) 伊藤大典, 南雲正男: 口腔扁平苔癬-基礎的研究の進歩 日口粘膜誌 1: 1-16, 1995.

別刷請求先: 朝比奈泉 〒113 東京都文京区湯島1-5-45
東京医科歯科大学歯学部第2口腔外科

Occurance and/or Exacerbation of Oral Lichen Planus during Interferon Therapy for Chronic Hepatitis C type. A Report of 5 Cases.

Jinkyo SAKURAI, Izumi ASAHINA, Yutaka MARUOKA,
Makiko HIGASHINAKAGAWA, Hitomi TODA and Shoji ENOMOTO

*Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
School of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University
(Chief : Prof. Shoji ENOMOTO)*

J. Jpn. Oral Muc. Membr., 3 : 49~54, 1997

Abstract : There have been several studies suggesting a positive relationship between liver disease and lichen planus. Five cases of occurrence and/or exacerbation of oral lichen planus during interferon (IFN) therapy for chronic hepatitis C type were presented herein.

There were neither characteristic clinical appearance nor histopathological features in those cases. They were treated with IFN α 2a or IFN α 2b, and various dose of IFN were used.

It was considered that the effect of IFN on the immune could have system exacerbated oral lichen planus.

Key words : oral lichen planus, hepatitis C type, interferon therapy

Reprint requests to Izumi ASAHINA, Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan.

[Received March 31, 1997: Accepted May 20, 1997]