口腔扁平苔癬に対する芳香族レチノイド Etretinate (Ro 10-9359) の治療効果について

松浦正朗・瀬戸皖一・中村広一・後藤哲哉
尾口仁志・渡辺孝夫・吉田紀昭*

Clinical study on therapeutic effects of aromatic retinoid, Etretinate (Ro 10-9359), to oral lichen planus

Masaroh MATSUURA・Kanichi SETO・Hirokazu NAKAMURA・Tetsuya GOTOU
Hitoshi OGUCHI・Takao WATANABE・Noriaki YOSHIDA*

緒 言

ビタミンAが上皮性腫瘍および過角化病変に対し、何らかの治療効果を有することは古くから知られている。しかしながら、天然に存在するビタミンAの同族体は大量投与により hypervitaminosis A が発現するために、実際の臨床への応用が妨げられていた。

しかし、Bollag らにより合成された etretinate は良好な治療係数 (therapeutic ratio) を有することがわかり^{1,2)}、ビタミンAの全身投与による上皮性腫瘍ならびに過角化病変の治療への応用を可能にした。

われわれは1979年4月以来、日本ロシュ社より etretinate の提供をうけ、癌腫、乳頭腫、白板症および扁平苔癬の治療に本剤を応用し、その結果の一部についてはすでに本誌上において発表した^{3,4)}。今回は口腔扁平苔癬に対する etretinate の治療効果について報告する。

薬剤ならびに対象症例

1. 薬 剤

使用した薬剤は合成されたビタミンA同族体で、一般名 etretinate (Ro 10-9359)、商品名を Tigason® といひ、化学名、構造式、分子式および分子量は図1に示す

一般名: etretinate

化学名: ethyl all-trans-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoate
構造式:

分子式: $C_{23}H_{30}O_3$

分子量: 354.49

図1 etretinate (Ro 10-9359) の化学名、構造式、分子式および分子量

ごとくである。

etretinate は all-trans-retinoic acid の炭化水素環を芳香環に、末端基のカルボキシル基をエチルエステルに置換したもので、all-trans-retinoic acid よりも抗腫瘍作用が強く、毒性が低いとされている。

剤型はカプセルで、1カプセル中に etretinate 10 mg を含有するものを使用した。

投与量は患者の体重を考慮して1日量 60~30 mg で投与を開始し、以後、病巣の縮小ならびに副作用の発現状況をみて減量し、1日量 20~10 mg を維持量として数週間投与を継続した。総投与量は1,000~2,000 mg を目安として、いったん投与を中止し、再発傾向が認められた場合には再投与した。その結果、実際の総投与量は1,000~4,140 mg となった。

また症例10については、etretinate 1.25%を含むバナG軟膏の局所塗布により治療を行った。

2. 対象症例

口腔内の灼熱感、接触痛、食物に対する刺激痛等を主訴に来院した扁平苔癬の患者、男1名、女9名の計10名を治療対象とした(表1)。年齢は最低が33歳の男性、最高齢は80歳の女性で、その他40代が1名、50代が4

鶴見大学歯学部第1口腔外科学教室

(主任: 瀬戸皖一教授)

* 鶴見大学歯学部付属病院薬局

(主任: 吉田紀昭)

The First Department of Oral Surgery, School of Dentistry, Tsurumi University (Chief: Prof. Kanichi Seto)

* Pharmacist's office, Dental Hospital, Tsurumi University (Chief: Noriaki Yoshida)

受付日: 昭和56年11月25日

表 1 etretinate 投与対象症例

症例 No.	性・年齢	初発から来院までの期間	病巣の部位	臨床型	1 日量	総投与量	治療効果	最終効果 (経過観察期間)
1.	男 33	1 か月	左右頬粘膜, 舌, 歯肉, 下口唇	ビラン+網状+白斑	60~40 mg	1,780mg	有効	著効 (1年8か月)
2.	女 60	3 年	左右頬粘膜, 舌, 歯肉	ビラン	40~10	2,840	有効	無効 (再発投与中)
3.	女 51	1 か月	左右頬粘膜, 舌, 歯肉	ビラン+網状	30~20	2,240	著効	著効 (1年)
4.	女 57	8 か月	左右頬粘膜, 歯肉	水疱+ビラン	40~10	4,140	著効	無効 (再発投与中)
5.	女 46	2 か月	左右頬粘膜, 舌, 歯肉	網 状	40~10	2,640	有効	やや有効 (6か月)
6.	女 61	4 年	左右頬粘膜, 舌, 歯肉	萎縮+白斑	40~10	3,930	有効	有効 (6か月)
7.	女 80	7 年	左右頬粘膜, 舌	ビラン+白斑	20~10	3,520	著効	有効 (2か月)
8.	女 53	26 年	左右頬粘膜	ビラン+水疱	30~10	1,190	著効	有効 (6か月)
9.	女 61	10か月	左右頬粘膜, 歯肉	ビラン+網状	30~10	1,000	著効	有効 (4か月)
10.	女 50	3 か月	右頬粘膜	ビラン+水疱	局所投与		著効	著効 (5か月)

名, 60代が3名であった。

この10例はいずれも臨床的に扁平苔癬と診断を下すのに十分な自・他覚的症狀を有するものばかりであったが、可能な限り生検を行い、病理組織学的にも確認した。

病巣の部位についてみると、10例全例が頬粘膜に病巣を有し、その他7例で歯肉、6例で舌にも病巣が認められた。また症例10を除き、病巣の分布はいずれもほぼ左右対称性であった。

皮膚の扁平苔癬を合併していたものはこの10例の中にはみられなかったが、皮膚丘疹の既往を有するものが1例認められた(症例6)。

初発から来院までの期間は、最短が1か月、最長が26年で、1年以内に来院したもの6例、1年以上経過してから来院したもの4例であった。

これら10例の病巣の肉眼所見を臨床型で分類すると、ビラン+水疱型3例、ビラン+網状型2例、ビラン+白斑型、ビラン型、白斑+萎縮型、ビラン+網状+白斑型、および網状型各1例で、10例中8例がビランを伴うものであった。

効果の判定は投与終了時と投与終了後1か月以上経ってから再度行った。効果の判定基準は表2に示すごとく、自覚症狀が消失し他覚症狀もほぼ消失した場合を著効、自覚症狀が消失し他覚的にも明らかな改善をみたものを有効、自・他覚症狀が改善したものおよび自覚症狀は明らかに改善したが他覚的には改善が明瞭でないものをやや有効、自・他覚的に症狀に変化のなかったものを無効

表 2 効果判定基準

著 効	………	自覚症狀消失 他覚症狀ほぼ消失
有 効	………	自覚症狀消失 他覚症狀改善
やや有効	………	自覚症狀改善 (他覚症狀改善)
無 効	………	自他覚症狀の改善なし

とした。

結 果

投与終了時の効果判定では、著効6例、有効4例と、非常に良好な結果が得られた。しかしながら最終効果判定では著効3例、有効4例、やや有効1例、無効2例と、有効率は70%に低下した。

個々の症例についてみると、投与終了時は有効と判定されたがその後さらに改善し最終効果判定では著効となったもの1例、投与終了時に著効あるいは有効と判定され最終効果判定も同じであったものは3例であった。一方、投与終了時には著効と判定されたが、最終効果判定では有効となったもの3例、無効となったもの1例、その他有効からやや有効、あるいは無効となったものが各1例みられた。また最初に1,000~2,000mg 投与していったん薬剤投与を打ち切ったところ再発し、その後再投与したものが5例(症例2, 4, 5, 6, 7)あるが、

症例2および4は現在も投与中なので無効とした。症例6および7は再投与後それぞれ2か月および8か月の経過観察を行っているが、良好である。結局10例中7例に程度の差こそあれ再発傾向が認められた。

以下、症例1, 4および10について治療経過を記す。

症例1: 33歳 男性。

主訴: 左右頬粘膜および舌の接触痛。

口腔内所見: 左右頬粘膜にはビランを伴う網状型の、左右舌縁には白斑型の病巣が認められた(写真1~4)。

治療経過: 本例に対しては etretinate 1日量 60 mg で投与を開始。2週後に 40 mg に減量し、総量 1,780 mg を投与した。

投与終了時には左右頬粘膜および舌には網目状ないし線状の模様が残存していたが、2か月後にはほぼ消失した。写真5~7は etretinate 投与終了5か月半後の左右頬粘膜および舌縁の所見であるが、わずかに白い線状の模様がみえるのみではほぼ正常な粘膜にもどっている。

症例4: 57歳 女性。

主訴: 左右頬粘膜の接触痛および刺激性食物による疼痛。

口腔内所見: 左右頬粘膜には著明な発赤がみられ、多数の水疱が認められた(写真9, 10)。歯肉には水疱形成を認めなかったが発赤は著明であった。

治療経過: 最初1日量 40 mg で投与を開始した。1週間後には自覚症状は著しく改善されており、12日後には他覚的にも発赤は弱まり水疱も減少した。以後投与量を20 mg とし、計2,100 mg で投与を打ち切った。写真11, 12は投与終了時の左右頬粘膜の所見で、一部にわずかな発赤が残っているがほぼ正常な粘膜色にもどっている。その後来院しなくなったため、5か月後に再受診させたところ、初診時に比較して軽度ではあったが、ビラン、水疱が再発。自覚症状は初診時と同程度であった。現在 etretinate の投与を再開し治療中である。

症例10: 50歳 女性。

主訴: 右頬粘膜の接触痛と刺激性食物による疼痛。

口腔内所見: 右頬粘膜に局限した水疱を伴うビラン型の病巣が認められた(写真13)。

治療経過: 本例は病巣が局限しており、さらに慢性肝炎および糖尿病の既往を有するため、etretinate の局所投与により治療を行った。写真14のような治療用床副子を製作し、etretinate 1.25%含有バナG軟膏を病巣に相当する床副子外側縁に塗布し口腔内に装用させた(写真15)。

使用時間は1回1時間、最初は1日5~6回使用させたが、自覚症状の軽減とともに使用回数を減らし約6か月間治療を行った。

写真16は治療終了直後の口腔内所見であるが、4か月後の経過観察時の所見も同様で再発はみられない。

考 察

扁平苔癬の概念そのものは今世紀初頭にはほぼ確立されたといわれている^{1,6)}。しかしながら、その病因は現在のところ不明であり、また根治し得る治療法も開発されていない。特に粘膜の扁平苔癬は皮膚のものに比し難治性であるといわれており^{7,8)}、従来からさまざまな治療法が試行されてきたにもかかわらず、その有効性が普遍的に認められているものはない。今までに報告されているおもな治療法をあけてみると、ステロイド剤の局所投与^{7,9-18)}あるいは全身投与^{7,9-18)}、抗生物質^{7,18)}、砒素剤^{10,13,16,18-20)}、クロロキン^{18,19,20,21)}、重金属(ビスマス、水銀等)^{13,16,19)}、抗結核剤^{10,13,15,16)}、ビタミン^{10,18-16,19)}、精神安定剤^{9,13,14,16,20)}、卵胞ホルモン¹⁸⁾、凍結外科^{22,23)}等がある。

このうち比較的有效との報告が多いのは、砒素剤、クロロキンおよびステロイド剤である。しかし、砒素剤は発癌性が、クロロキンは視力障害の発生が明らかにされ、現在ではほとんど使用されていない。ステロイド剤についても全身投与では種々の重篤な副作用が発生する可能性があり、治療効果の点でも服薬中は効果がみられるが投与を打ち切ると再発するものが多く、やはりあまり用いられなくなっている。

また、最近、凍結外科が扁平苔癬に対して有効であるとの報告がみられる^{22,23)}。しかし、多くの場合、扁平苔癬は多部位にしかも広汎に発症することが多いので、凍結外科によりその全病巣を細部にいたるまで消滅させることは困難と思われる。

結局、現在のところ扁平苔癬に対しては、ある程度の効果が期待でき全身への影響も少ないステロイド剤の局所投与を主体とした治療法が、最も広く用いられているものではないかと思われる。

扁平苔癬の一部は癌化することがあるといわれているが、この点については異論もあり意見の分かれるところである^{6,7,17,24-26)}。通常は致命的な疾患ではないと認識されているが、激しい自覚症状を有する患者の場合にはその苦痛は深刻であり、根治し得る新しい治療法の開発は重要な意義を持つと考える。

ビタミンAが上皮の分化を制御する作用を有することは古くから注目されており、口腔領域でも白板症、扁平苔癬等の粘膜疾患の治療への応用が試みられている^{7,13,14,17,19,29-33)}。しかし、その評価は必ずしも高くない。

扁平苔癬に対するビタミンAの治療成績をみると、橋本¹³⁾、池村¹⁴⁾ともほとんど無効、Andreassen⁷⁾は6例に投与して全例に部分的緩解を認めたが、後にいずれも後戻りしたと報告している。Altman¹⁹⁾は他の治療法と同様満足できるものではないと評している。Kövesi ら¹⁷⁾はビタミンAとBを184例に併用投与し、25例が治癒、

写真 1～4 症例 1：初診時の左右頬粘膜および舌縁の所見

写真 5～8 症例 1：etretinate 計 1,780 mg 投与終了 5 か月半後の左右頬粘膜および舌縁の所見

写真 9, 10 症例4：初診時の左右頬粘膜

写真 11, 12 症例4：etretinate 2,100 mg 投与終了時の左右頬粘膜

写真 13 症例10：初診時の右頬粘膜の所見

写真 14 症例10の治療用床副子

写真 15 症例10：床副子口腔内装着時

写真 16 症例10：治療終了時の右頬粘膜

114例が緩解と比較的良好な成績を報告しているが、長期的予後には触れず、その効果は確実でないとして述べている。

これに対し、Günther^{34,35)}は all-trans-retinoic acid の全身投与および局所投与を行い、対照的な治療成績を報告している。すなわち17例の口腔扁平苔癬のうち、丘疹型病巣を有する4例では消失、白斑型の8例では5例がほぼ消失、3例で50%の緩解、線状パターンを示す5例では局所塗布により明らかな縮小を認めたとしている。また Ebner^{15,30)}も同じく all-trans-retinoic acid の局所投与により良好な結果が得られたと報告している。

Günther および Ebner の成績は先にあげた報告者とは異なり良好な結果であったが、この差異は使用したビタミンAの種類の違いに基づくものと思われる。

すなわち無効であるとした報告者は retinyl palmitate あるいは retinyl acetate を使用したと推定される（単にビタミンAとのみ記載しているものが多い）のに対し、有効とした報告では retinoic acid が用いられている点である。

ビタミンAによる発癌予防実験においても、研究者により発癌抑制効果があるとする者³⁷⁻⁴⁰⁾と、無効であるとする報告⁴¹⁻⁴³⁾とがみられる。遠藤⁴⁴⁾はこの相異なる結果について、ビタミンAと癌との関係を総説した論文の中で次のように説明している。陰性の結果をだした研究者の用いた retinyl palmitate あるいは retinyl acetate は大量投与しても組織内分布が均一にゆかず、肝に貯蔵されやすく血中への移行が悪いため、ある量以上を与えると血中濃度が上らないまま毒性のみが強く表れてしまう。一方 retinoic acid は血中での運搬系も前者と異なり、肝に貯蔵されにくく組織内分布が良好であり、このような差が予防効果の差となって表れたものと思われるとして述べている。

しかし、Günther および Ebner により扁平苔癬に対して有効であることが示された retinoic acid も、強い毒性を有するために臨床への応用には適していなかった。この点が克服されたのが今回使用した etretinate である。

Bollag^{1,2)} の設定した治療係数 (T.R.) でみると、all-trans-retinoic acid はマウスの乳頭腫での治療効果発現量が 400 mg/kg であるのに対し、hypervitaminosis A の発現量は 80 mg/kg、すなわち T.R. は5であった。一方、etretinate は治療効果発現量が 25 mg/kg、hypervitaminosis A 発現量は 50 mg/kg で T.R. は0.5となり、hypervitaminosis A を引き起こすことなく治療目的に応用できるとされている。

口腔扁平苔癬の治療に対する etretinate の応用はすでに欧米においてその報告がみられる。

Schuppli⁴⁵⁾は口腔に局限した扁平苔癬10例、皮膚のもの10例、皮膚および口腔に合併したもの18例の計38

例に etretinate を投与した。その結果、口腔に局限したものの8例で有効、1例は無効、残りの1例は投与中止例であった。皮膚および口腔に合併したものでは、18例中15例が有効であった。しかし、そのうちの2例では皮膚の病巣には奏功したが、口腔の病巣に対しては無効であったと述べている。

Scheiber ら⁴⁶⁾は口腔扁平苔癬27例を対象として、11例に 13-cis retinoic acid を、16例に etretinate を投与した。その結果、13-cis retinoic acid を投与した群では8例、etretinate 投与群では12例の病巣が消失し、特に erosive form の病巣での改善が印象的であったと述べている。

Cordero⁴⁷⁾は7名の口腔扁平苔癬患者に etretinate を投与し、1年以上経過観察を行った。その結果、erosive form の5例中4例で著効、typical form の2例中1例で有効、残りの1例においても軽度の改善がみられたと報告している。

今回われわれが etretinate を投与し治療を行った口腔扁平苔癬10例の結果では、著効6例、有効4例と良好な成績が得られた。しかしながら投与中止後再発傾向を示すものが多く、症例2、4、5、6および7では2~3回の反復投与が必要であった。追加投与により症例6および7では自覚症状は消失、他覚的にも病巣は改善し、それぞれ2および8か月経過後も緩解状態が維持されている。しかし、症例2および4は服薬を中止すると再燃するため、現在も1日量 10~20 mg の投与を継続している。症例5は投薬中止後再発傾向がみられ、効果は不十分であったが、自覚症状が軽度であるため経過観察のみ行っている。

扁平苔癬の病因は現在のところ全く不明であるが、本疾患における皮膚粘膜に引き起こされる変化は基底細胞層の障害に起因するものである^{3,48)}といわれている。扁平苔癬に罹患した上皮は、同一病巣内のある部分では過角化ないし錯角化が起り、他方では上皮が菲薄となりビランさらには潰瘍が形成される、という対立する2つの病態がみられる。このような上皮における細胞動態について Black ら³⁾、Pinkus ら⁴⁸⁾、Lever⁴⁹⁾ は epidermal cell turnover が抑制された状態にあると述べている。

これに対し Marks⁵⁰⁾は皮膚の扁平苔癬の病巣に ³H-thymidine を局注した後、経時的に病巣を切除して以下のように述べている。上皮基底層では水解変性を起こして膨化した細胞の周囲に小さな紡錘形ないし円形の細胞が多数みられた。³H-thymidine でラベルされたものもあればこのタイプの細胞であり labelling index も mitotic index も正常皮膚より高い値を示した。これは変性壊死して欠損を生じた部分に隣接する正常上皮細胞が游走してきて補充され、不足分は損傷を受けていない基底細胞が分裂して補っていることを示している。このようなことから扁平苔癬に罹患した上皮では、連続的に

起こる細胞の破壊とそれに対する再生修復の2つの機序により病巣が形成されていると思われ、この2つの現象のバランスが多様な病像として表される。すなわち、破壊の過程が強ければビランあるいは潰瘍を生じ、修復力が強ければ棘細胞症あるいは過角化症として表現される。

etretinate はこのような過角化とビランが混在する扁平苔癬に対して良好な治療効果を示した。ビタミンAの上皮性疾患に対する作用機序も不明な点が多いが、ビタミンAは上皮の正常分化を制御している¹¹⁾といわれており、etretinate の扁平苔癬に対する効果発現機序も上皮の異常な分化を本来の正常な姿にもどすということにあるように思われる。

投薬を中止すると再発傾向を示す例がいくつか認められたが、これは投与中はetretinate の作用により上皮の正常な分化が保たれるが、基底細胞の有する異常な分化能を消去するまでにいたらなかったためと思われる。一方、再発傾向がみられない例では、基底細胞の分化能に対してetretinate が何らかの変化を与えたことが推測される。

扁平苔癬の病因については、さまざまな説が唱えられている。さらに従来行われてきた数多くの治療法に対しても、それぞれ種々の程度に効果が認められている。このようなことから考えても扁平苔癬はそのすべてが同一の原因により発症するものではないのかも知れない。あるいはいくつかの原因が複雑に関与して発症することも考えられる。それゆえ上記のような推論をもって扁平苔癬の病因を単純に断定することはできない。しかしながら、etretinate は扁平苔癬に対してかなり良好な治療効果を有することも事実であり、今後さらに症例を増し病因をも含めて検討の課題としたい。

etretinate の副作用についてみると、従来のビタミンAに比し毒性は弱いとされているが、皮膚の落屑、掻痒感、口唇乾燥、口角炎等非常に多彩な皮膚症状が発現する。さらに緩徐ではあるが脱毛することもある。それゆえ一般の薬剤と比較して患者の肉体的あるいは精神的負担が大きいので、投与対象は自覚症状が強い症例に限定すべきであり、さらに服薬により発現する随伴症状について、事前に十分に説明しておく必要がある。またetretinate が催奇性を有する点については従来のビタミンAと全く同様であるので、生殖年齢にある女性に対しては投与を避けなければならない。

結 論

1. 口腔扁平苔癬患者10例に対して芳香族レチノイドetretinate を投与したところ、著効6例、有効4例と、非常に良好な結果が得られた。

2. しかしながら etretinate の投与を打ち切ることにより7例に再発傾向が認められ、うち5例に対して追加

投与を行った。結局、2か月～1年8か月の経過観察後の最終効果判定では、著効3例、有効4例、やや有効1例、無効2例という結果であった。

本論文の要旨は昭和56年6月12日、第35回日本口腔学会総会にて発表された。

引 用 文 献

- 1) Bollag, W.: Antitumor effect of a new retinoic acid analog. *Experientia* 30: 1198 1974.
- 2) Bollag, W.: Therapeutic effects of an aromatic retinoic acid analog on chemically induced skin papillomas and carcinomas of mice. *Europ J Cancer* 10: 731 1974.
- 3) 松浦正朗, 他: Etretinate (Ro 10-9359) により著明に改善した過角化病変の2例. *日口外誌* 26: 232 1980.
- 4) 松浦正朗, 他: 扁平上皮癌に対する芳香族レチノイド Etretinate (Ro 10-9359) の治療効果について. *日口外誌* 27: 668 1981.
- 5) Black, M.M. and Wilson-Johns, E.: The role of the epidermis in the histopathogenesis of lichen planus. *Arch Derm* 105: 81 1972.
- 6) Shklar, G.: Lichen planus as an oral ulcerative disease. *Oral Surg* 33: 376 1972.
- 7) Andreassen, J.O.: Oral lichen planus I. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg* 25: 31 1968.
- 8) Shklar, G. and McCarthy, P.L.: The oral lesions of lichen planus. Observation on 100 cases. *Oral Surg* 14: 164 1961.
- 9) 布施貞夫, 山川祐市: 口腔粘膜の扁平紅色苔癬とその治療. *口病誌* 28: 20 1961.
- 10) Herrmann, D.: Lichen ruber planus der Mundschleimhaut. *Dtsch zahnärztl Z* 18: 346 1963.
- 11) 松田 登: ベタメサゾン (ベトネラン) が著効を示した口腔扁平苔癬の1例. *口科誌* 12: 356 1963.
- 12) Cawson, R.A.: Treatment of oral lichen planus with betamethasone. *Brit Med J* 5584: 86 1968.
- 13) 橋本和明: 口腔粘膜の扁平苔癬の研究. *口科誌* 18: 660 1969.
- 14) 池村邦男: 口腔粘膜の扁平苔癬に関する臨床的ならびに病理学的研究. *口科誌* 21: 555 1972.
- 15) Ebner, H. and Mischer, P.: Vitamin A acid in lichen planus. *Acta Dermatovener* 74: 161 1975.
- 16) 丸茂町子: 口腔粘膜扁平苔癬の研究—特に卵巣ホルモン治療について. *日口外誌* 23: 97 1977.
- 17) Kövesi, G. and Bánóczy, J.: Follow-up studies in oral lichen planus. *Int J Oral Surg* 2: 13 1973.

- 18) Warin, R.P., et al.: Lichen planus of the mouth. *Brit med J* 5077: 983 1958.
- 19) Altman, J. and Perry, H.O.: The variations and course of lichen planus. *Arch Derm* 84: 179 1961.
- 20) 村上 徹: 口腔粘膜病の検討, その 1, 扁平紅色苔癬について. *口科誌* 15: 22 1966.
- 21) Kövesi, G.: Results obtained with Delagil in the treatment of lichen oris. *Ther Hung* 22: 38 1974.
- 22) 中尾治郎, 他: Lichen planus に対する Cryosurgery の臨床的研究. *日口外誌* 25: 508 1979.
- 23) 長谷川 明, 他: 当科における凍結療法の臨床例(その 1) —笑気ガス—凍結装置の適応と限界—. *日口外誌* 26: 407 1980.
- 24) Silvermann, Jr. S. and Griffith, M.: Studies on oral lichen planus. II. Follow-up on 200 patients, clinical characteristics, and associated malignancy. *Oral Surg* 37: 705 1974.
- 25) Tyldesley, W.R., et al.: Oral lichen planus. *Brit J Oral Surg* 11: 187 1974.
- 26) Stillman, M.A., et al.: Squamous-cell carcinoma occurring in oral lichen planus. *Cutis* 11: 486 1973.
- 27) Reisman, R.J., et al.: The malignant potential of oral lichen planus —Diagnostic pitfalls. *Oral Surg* 38: 227 1974.
- 28) 池村邦男, 他: 早期口腔癌の臨床的病理学的研究 第4報 扁平苔癬と癌腫, 異型上皮の共存例. *口科誌* 27: 9 1978.
- 29) Wulf, K.: Zur Vitamin A-Behandlung der Leukoplakien. *Arch Klin exp Derm* 206: 495 1957.
- 30) Mulay, D.N. and Urbach, F.: Local therapy of oral leukoplakia with vitamin A. *Arch Derm* 78: 673 1958.
- 31) Zegarelli, E.V., et al.: Keratotic lesions of the oral mucous membranes treatment with high dosage topical-systemic vitamin A. Preliminary report. *N Y State D J* 25: 244 1959.
- 32) Smith, J.F.: Clinical evaluation of massive buccal vitamin A dosage in oral hyperkeratosis. *Oral Surg* 15: 282 1962.
- 33) Silverman, Jr. S., et al.: Studies in oral leukoplakias III. Effects of vitamin A comparing clinical, histopathologic, cytologic and hematologic responses. *Acta Odont Scand* 21: 271 1963.
- 34) Günther, S.: The therapeutic value of retinoic acid (vitamin A acid) in lichen planus of oral mucous membrane. *Dermatologica* 147: 130 1973.
- 35) Günther, S.: Vitamin A acid in treatment of oral lichen planus. *Arch Derm* 107: 277 1973.
- 36) Ebner, H., et al.: Lokalbehandlung des Lichen ruber planus der Mundschleimhaut mit Vitamin-A-Säure. *Z Hautkr* 48: 735 1973.
- 37) Chu, E.W. and Malmgren, R.A.: An inhibitory effect of vitamin A on the induction of tumors of forestomach and cervix in Syrian hamster by carcinogenic polycyclic hydrocarbons. *Cancer Res* 25: 884 1965.
- 38) Saffiotti, U., et al.: Experimental cancer of the lung. Inhibition by vitamin A of the induction of tracheobronchial squamous metaplasia and squamous cell tumors. *Cancer* 20: 857 1967.
- 39) Bollag, W.: Prophylaxis of chemically induced benign and malignant epithelial tumors by vitamin A (retinoic acid). *Europ J Cancer* 8: 689 1972.
- 40) Cone, M.V. and Nettesheim, P.: Effects of vitamin A on 3-methyl-cholanthrene-induced squamous metaplasias and early tumors in the respiratory tract of rats. *J Natl Cancer Inst* 50: 1599 1973.
- 41) Levij, I.S. and Polliack, A.: Potentiating effect of vitamin A on 9-10 dimethyl 1-2 benzanthracene-carcinogenesis in hamster cheek pouch. *Cancer* 22: 300 1968.
- 42) Schmähl, D.C., et al.: Versuche zur Krebsprophylaxe mit Vitamin A. *Arzneim Forsch* 22: 946 1972.
- 43) Smith, D.M., et al.: Vitamin A (retinyl acetate) and Benzo(a)pyrene-induced respiratory tract carcinogenesis in hamsters fed a commercial diet. *Cancer Res* 35: 11 1975.
- 44) 遠藤英也: Vitamin A と癌. 癌と化学療法 6: 203 1979.
- 45) Schuppli, R.: The efficacy of a new retinoid (Ro 10-9359) in lichen planus. *Dermatologica* 157: 60 1978.
- 46) Scheiber, W. and Plewig, G.: Behandlung des Lichen ruber mucosae mit Vitamin-A-Säure-Derivaten. *Dermatologica* 157: 171 1978.
- 47) Cordero, A.H., et al.: Treatment of lichen planus and leukoplakia with the oral retinoid Ro 10-9359. In Orfanos, C.E. (Ed): *Retinoids, Advances in Basic Research and Therapy*. Springer-Verlag, Berlin, 1981, p 273.
- 48) Pinkus, H. and Mehregan, A.H.: *A Guide to Dermatohistopathology*. Butterworth, London, 1969, p 123.
- 49) Lever, W.F.: *Histopathology of The Skin*. 4th edn., J.B. Lippincott, Philadelphia, 1967, p 157.
- 50) Marks, R., et al.: Epidermal cell kinetics in lichen planus. *Brit J Dermatol* 88: 37 1973.
- 51) ビタミン学会編: ビタミン学 [I]. 第1版, 東京化学同人, 東京, 1980, p 17.