



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	慢性歯性炎症巣の関与が疑われた難治性口腔扁平苔癬に対し， 長期口腔管理を施行した 1 例
Author(s)	阿部， 貴恵； 中村， 祐介； 中川， 靖子 他
Citation	北海道歯学雑誌， 35(1)， 55-61
Issue Date	2014-09
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/57101
Type	journal article
File Information	35-01-8abe.pdf



症例報告

慢性菌性炎症巣の関与が疑われた難治性口腔扁平苔癬に対し、
長期口腔管理を施行した1例阿部 貴恵¹⁾ 中村 祐介²⁾ 中川 靖子¹⁾ 近藤美弥子¹⁾ 濱田 浩美¹⁾
岡田 和隆¹⁾ 北川 善政²⁾ 進藤 正信³⁾ 山崎 裕¹⁾

抄 録：今回著者らは、0.1%タクロリムス軟膏が一時的に有効であったが再燃を繰り返した難治性の口腔扁平苔癬（Oral lichen planus: OLP）症例に対し、長期に亘り全顎的な歯科治療を行うことで、良好な経過をたどった症例を経験したので報告する。

患者は66歳女性、初診の約2年前より口蓋部の摂食痛を自覚し、近医歯科で数か月間ステロイド軟膏による治療が行われたが症状の改善を認めなかった。そのため当院皮膚科で、0.1%タクロリムス軟膏による治療が行われた。OLPはタクロリムス軟膏塗布後に一旦消失したが、塗布中止により再燃し以後、1年10か月に亘り再燃と寛解を繰り返した。その間、全顎的な歯科治療を行い慢性菌性炎症巣を除去したところ、タクロリムス軟膏中止後4年以上経過したが、OLPの再燃は認めていない。これは、慢性菌性炎症巣がOLPの発症に何らかの関与をしていた可能性があると思われる。

キーワード：口腔扁平苔癬、慢性菌性炎症巣、タクロリムス軟膏、口腔管理

緒 言

扁平苔癬は、皮膚または粘膜、あるいはその両方に病変を形成する慢性の炎症性角化病変である。口腔粘膜に生じる扁平苔癬（Oral lichen planus: OLP）は、一般に白色のレース状、網状、環状などを呈する病変でその周囲に発赤が認められる。びらんや潰瘍を伴うこともあり、その場合は強い疼痛を伴う¹⁾。原因または誘因物質として、口腔常在菌、薬剤、C型肝炎ウイルス、歯科金属アレルギー、義歯不適合や喫煙などの機械的温熱的刺激、精神的ストレスなどが挙げられている²⁻¹⁴⁾。また、症例によっては原因が不明なことも多く、確実な治療法もないため、一般に難治性で慢性の経過をたどり、再燃を繰り返すなかでまれに癌化することもある^{15,16)}。本邦でアトピー性皮膚炎のみ適応がある0.1%タクロリムス軟膏（プロトピック軟膏®）は、難治性OLPに対し有効との報告^{2,17-18)}があるが、癌化の報告⁷⁻¹⁰⁾もあり投与に際しては注意深い経過観察が必要である。また専門的な口腔ケアがOLPに対し有効との報告もある³⁻⁵⁾。

今回、ステロイド外用では効果がなく、0.1%タクロリ

ムス軟膏が一時的に有効であったが、再燃を繰り返した難治性OLP症例に対し、長期に亘り全顎的な歯科治療を行い慢性菌性炎症巣を除去することで、良好な経過をたどった症例を経験したのでその概要を報告する。

症 例

患 者：66歳、女性。

初診日：2007年12月。

主 訴：口蓋部がしみる。

既往歴：C型肝炎の既往なし、常用薬剤なし、金属アレルギーなし。

現病歴：初診の約2年前から、口蓋部の摂食痛を自覚し、近医歯科でステロイド軟膏を数か月使用したが症状は改善せず、近医皮膚科からの紹介で当院皮膚科を受診し、同科からの生検依頼で歯科を受診した。

現 症：

全身所見：特記事項なし。

口腔外所見：四肢躯幹に乾燥性湿疹を認めた。

口腔内所見：硬口蓋から軟口蓋、歯肉にかけて広範な瀰漫

〒060-8586 札幌市北区北13条西7丁目

北海道大学大学院歯学研究科 口腔健康科学講座 高齢者歯科 阿部貴恵

¹⁾北海道大学大学院歯学研究科 口腔健康科学講座 高齢者歯科学教室（主任：山崎 裕 教授）

²⁾北海道大学大学院歯学研究科 口腔病態学講座 口腔診断内科学教室（主任：北川善政 教授）

³⁾北海道大学大学院歯学研究科 口腔病態学講座 口腔病理病態学教室（主任：進藤正信 教授）

性のびらんとその周囲に白色の線状病変を認めた(図1 a)。同病変は上唇小帯や上顎側歯肉に散在性に認められたが、頬粘膜などの他の粘膜には認めなかった(図1 b)。刺激のある食物のみに摂食痛を認めたが、食事摂取には問題はなかった。口腔清掃は不良で、全顎的に慢性歯周炎を呈していた(図1 c)。歯周ポケット測定値を示す(表1-a)。ほぼ全顎に亘って装着されていた補綴物は不適合状態であった。下顎前歯部の歯周ポケットは浅いものの水

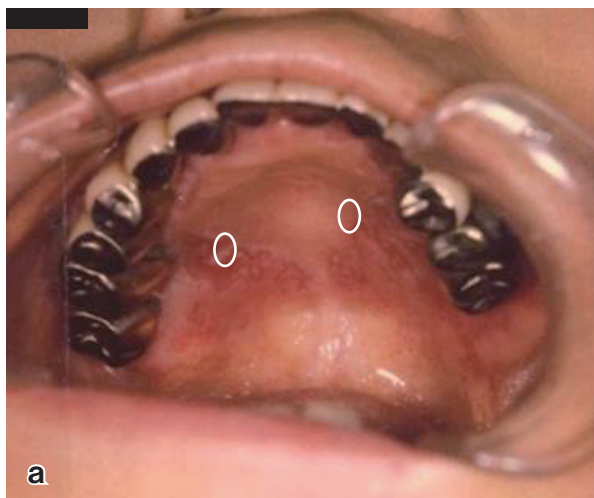


図1 a：初診時口腔内写真（楕円形2か所は生検部位）



図1 b：初診時口腔内写真



図1 c：パノラマエックス線写真

表1-a 初診時ポケット診査

動揺度	1	1	1	0	0	0				0	0	1	2	
ポケット	5	5	4	3	3	5				2	3	5	7	
歯式	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
ポケット	4		3	3	2	2	2	2	2	2	2	5		7
動揺度	1		1	1	1	1	0	0	0	0	0	2		2

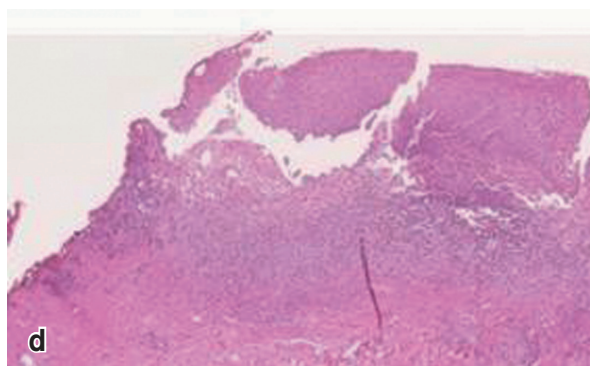


図1 d：生検組織の病理組織像

平的な歯槽骨の吸収を認め、歯根が露出している状態であり、慢性歯周炎を呈していた。

生検時病理所見：口蓋粘膜から2か所採取した病理像(図1 d)はいずれも同じで、粘膜上皮は肥厚し粘膜固有層と粘膜上皮の境界部は帯状に浸潤したリンパ球と組織球で不明瞭となり、角化細胞の空胞変性をともなっており、臨床所見と併せ扁平苔癬と診断された。

臨床診断：口腔扁平苔癬， $\begin{smallmatrix} 765432 \\ 754321 \end{smallmatrix}$ 慢性歯周炎， $\begin{smallmatrix} 3456 \\ 2345 \end{smallmatrix}$ 上唇小帯付着異常， $\underline{3211234}$ 前装ブリッジ不適合， $\underline{7654}$ 全部鑄造冠不適合， $\begin{smallmatrix} 765432 \\ 754321 \end{smallmatrix}$ 慢性根尖性歯周炎

治療方針：当院皮膚科では、前医でのステロイド軟膏塗布で効果が得られなかったため、0.1%タクロリムス軟膏で治療を行う方針となった。当科では、OLPの経過観察とともに慢性歯周炎の治療と全顎的補綴治療を行う方針とした。治療経過(表2)：2008年1月からOLPに対し0.1%タクロリムス軟膏塗布が開始され、3か月後には病変の消失が認められたため軟膏塗布を中止し(図2 a)，近医皮膚科で定期受診をすることになった。当科では口腔清掃の指導や歯石除去などの歯周治療を行い、上唇小帯切除術， $\underline{6}$ ， $\underline{57}$ 抜歯術を施行し、口腔環境の改善に努めた。タクロリムス軟膏中止3か月後、同部が再燃したため(図2 b)，手持ちのタクロリムス軟膏の再塗布を始めたが、この際、

表1-b 再評価時のポケット診査

動揺度	3	3	1	1	1	3				1	1	0		
ポケット	6	6	5	3	3	4				3	4	4		
歯式	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
ポケット	6		3	4	3	2	3	3	3	3	4			
動揺度	3		0	0	1	1	1	1	1	0	0			

患者は軟膏の効果を実感出来ず口内への使用は適応外であることに不安を感じていたため軟膏の使用と、近医皮膚科への受診も自己中断した(図2 c)。当科では全顎的に不良補綴物を除去し、暫間被覆冠に置き換え感染根管治療も併せて施行した。OLPに対してはステロイド製剤の軟膏、噴霧、含嗽を試みたが、いずれもOLPの改善効果は認めなかった(図2 d, e)。またこの間、歯科用金属アレルギーの可能性を否定するために、歯科用金属のパッチテストを施行したが、結果は全て陰性であった。そのため2009年5月に再度、当院皮膚科への受診を指示し、0.1%タクロリムス軟膏を再開してもらったところ、5か月後に病変は消

失し、軟膏塗布を中止した(図2 f)。その後、歯周炎の増悪により動揺3となり保存困難になった7 $\overline{}$ 、7 $\overline{6}$ 2 $\overline{}$ を抜歯し(表1-b)、3 $\overline{}$ 1 $\overline{}$ 3に前装冠、5 $\overline{}$ 4 $\overline{}$ 4 $\overline{}$ 5に全部鑄造冠を装着し、欠損部7 $\overline{6}$ 2 $\overline{}$ 1 $\overline{}$ 1 $\overline{}$ 2 $\overline{}$ 6 $\overline{}$ 7に部分床義歯を装着した(図2 g)。また3 $\overline{}$ 7 $\overline{}$ 3に連結冠を装着し、7 $\overline{6}$ 5 $\overline{}$ 4 $\overline{}$ 4 $\overline{}$ 5 $\overline{}$ 6 $\overline{}$ 7(5 $\overline{}$ 4 $\overline{}$ 4 $\overline{}$ 残根上)に部分床義歯を装着した(図2 h, i)。その後、5 $\overline{}$ 4 $\overline{}$ 3 $\overline{}$ 1 $\overline{}$ 3 $\overline{}$ 4 $\overline{}$ 5は、歯周炎の増悪と歯根カリエスが進行し保存困難となったため抜歯し、上顎は全部床義歯となった。タクロリムス軟膏中止後現在までに4年以上経過したが、OLPの再燃は認めていない(図2 j, 表1-c)。



図2 a : 0.1% タクロリムス軟膏塗布3か月後



図2 b : 治療開始6か月後(症状消失3か月後再燃)



図2 c : 治療開始7か月後(再燃1か月後、0.1% タクロリムス軟膏再塗布)



図2 d : 治療開始1年後(再燃半年後、ステロイド軟膏・噴霧・含嗽)



図2 e : 治療開始1年8か月後(再燃11か月後)



図2 f : 治療開始1年10か月後(症状消失)



図2 g : 治療開始2年3か月後(上顎補綴物装着)



図2 h : 治療開始6年5か月後(下顎補綴物装着)



図2 i : 治療開始6年5か月後(現在の正面像)

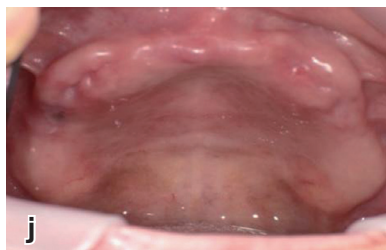


図2 j : 治療開始6年5か月後(現在の口蓋粘膜の状態)

表1-c 現在のポケット診査

動揺度														
ポケット														
歯式	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
ポケット			3	3	3	3	3	3	3	3	4			
動揺度			0	0	0	0	0	0	0	0	0			

皮膚のバリアが障害されると吸収されやすくなる。したがって炎症が収まれば吸収が悪くなりタクロリムスが過剰に吸収されなくなる。本薬剤の添付文書には、びらん、潰瘍面への使用は禁忌とされ、皮膚以外の部位である粘膜および外陰部には使用しないことと記載されている¹⁰⁾。これは口腔粘膜のびらん、潰瘍面は皮膚病変よりも薬剤が吸収されやすいためタクロリムスの吸収量が多くなり、急激な血中濃度の上昇による副作用が懸念されるためである。しかし、実際にOLP病変とアトピー性皮膚炎のタクロリムスの血中濃度を測定した過去の多くの報告²⁷⁻³⁰⁾では、両病変の間に有意な差は認めていない。また、血中濃度が異常高値を認めた症例でも全身的な有害事象を認めた症例はなく、外用中止で速やかに検出されなくなることが報告されている²⁷⁾。Shichinoheら³⁰⁾は下唇のOLPに対しタクロリムス軟膏で著効を示した症例のタクロリムス血中濃度は、安全な濃度を維持し、しかも推奨されているタクロリムスの有効血中濃度を下回っていたことから、タクロリムスのOLPに対する作用は全身性よりも局所効果の方が高い可能性を報告した。本症例では、副作用を認めなかったが、OLPの再燃を繰り返した際に、タクロリムス軟膏は適応外の使用であるため、注意深い経過観察が必要であることを十分に患者に説明したうえで、皮膚科から処方してもらった。

1999年にVenteら³¹⁾により初めてOLPに対するタクロリムス軟膏の有効例が報告されて以来、びらんや潰瘍を伴う難治性のOLPに対する多数の有効例が報告^{2,17,18,32-35)}されている。その一方で、タクロリムス軟膏の中止により高頻度に再燃が認められている。飯島ら³⁴⁾は、OLP15例に対しタクロリムス軟膏を使用し、著効13例、有効1例、不変1例で、効果発現までの期間は2日から4週間と速やかに現れ、治癒までの期間は1～9か月、外用中止後の再発は不明を除く全例に認められたが、再発病変に対してもタクロリムス軟膏は良好に反応したと報告している。またOliverら³⁵⁾は、6か月タクロリムスを外用した8例のうち7例は1か月で著効したが、外用中止により平均38.6日後に6例が再発したと報告している。このようにタクロリムス軟膏は症状改善には非常に有効であるが、外用中止で高率に再燃が認められるため、根治性には問題を有している。

0.1%タクロリムス軟膏はOLPに対し有効であったが中止によりすぐに再燃した。しかし、全顎的な歯科治療と口腔管理により4年間以上、タクロリムス軟膏を中止しても再燃が認められていないのは、慢性歯性炎症巣がOLPの発症に何らかの関与をしていた可能性があると思われる。

結 語

難治性口腔扁平苔癬症例に対し、口内炎に対する治療のほかに長期間に亘る全顎的な口腔管理を行い、経過良好な症例を経験した。

参 考 文 献

- 1) Boyd AS, Neldner KH: Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 25 : 593-619, 1991.
- 2) Conrotto D, Broccoletti R, Carcieri P, Giaccone L, Arduino PG: Topical tacrolimus and periodontal therapy in the management of a case of oral chronic GVHD characterized by specific gingival localization. *Case Reports in Dentistry Article ID 127219*, 3, 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/127219>
- 3) 飯島茂子: 口腔扁平苔癬. *MB Derma* 108 : 38-43, 2005.
- 4) Edwards PC, Kelsch R: Oral lichen planus : clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc* 68 : 494-499, 2002.
- 5) Guiglia R, Di Liberto C, Pizzo G, Picone L, Lo Muzio L, Gallo PD, Campisi G, D'Angelo M: A combined treatment regimen for desquamative gingivitis in patients with oral lichen planus. *J oral a Pathol Med* 36 : 110-116, 2007.
- 6) 谷口 克編: 日本で開発した免疫抑制剤FK506. 最新の免疫学. 別冊日経サイエンス106 : 108-118, 1993.
- 7) 天野宏一: わが国で開発された抗リウマチ薬-タクロリムスの有効性と安全性-薬事 55 : 1522-1526, 2013.
- 8) Khalid A. Al Jobani, Anne M.Hegarty, Stephen R. Porter, and Stefano Fedele: Calcineurin inhibitors in oral medicine. *J Am Acad Dermatol* 61 : 829-840, 2009.
- 9) 五十嵐敦之: アトピー性皮膚炎の外用療法, 皮膚アレルギーフロンティア10 : 175-179, 2012.
- 10) FK506軟膏研究会: アトピー性皮膚炎に対するFK506 (タクロリムス) 軟膏の長期観察試験-1年間の成績-臨床医薬 14 : 2405-2432, 1998.
- 11) Scully C, Carrozzo M: Oral mucosal disease : Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 46 : 15, 2008.
- 12) Yiannias JA, el-Azhary RA, Hand JH, Pakzad SY, Rogers RS 3rd: Relevant contact sensitivities in patients with the diagnosis of lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 42 : 177-182, 2000.
- 13) Lowenthal U, Pisanti S: Oral lichen planus according to the modern medical model. *J Oral Med* 39 : 224-226, 1984.
- 14) Scully C, El-Kom M: Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 14 : 431-458, 1985.
- 15) Rozycki TW, Rogers RS, Pittle MR, McEvoy MT, El-Azhary RA, Bruce AJ, Fiore JP, Davis MD: Topical

- tacrolimus in the treatment of symptomatic oral lichen planus. a series of 13 patient. *J Am Acad Dermatol* 46 : 27-34, 2002.
- 16) Silverman S Jr, Bahl S: Oral lichen planus update : clinical characteristics, treatment responses, and malignant transformation. *Am J Dent* 10 : 259-263, 1997.
 - 17) Resende JP, Chaves Md, Aarestrup FM, Aarestrup BV, Olate S, Netto HD: Oral lichen planus treated with tacrolimus 0.1 % . *Int J Clin Exp Med* 6 : 917-921, 2013.
 - 18) Laeijendecker R, Tank B, Dekker SK, Neumann HA: A comparison of treatment of oral lichen planus with topical tacrolimus and triamcinolone acetonide ointment. *Acta Derm Venereol* 86 : 227-229, 2006.
 - 19) Holmstrup P, Schiotz AW, Westergaard J: Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 69 : 585-590, 1990.
 - 20) Salgado DS, Jeremias F, Capela MV, Onofre MA, Massucato EM, Orrico SR: Plaque control improves the painful symptoms of oral lichen planus gingival lesions. A short-term study. *J Oral Pathol Med* 42 : 728-732, 2013.
 - 21) Erpenstein H: Periodontal and prosthetic treatment in patients with oral lichen planus. *J Clin Periodontol* 12 : 104-112, 1985.
 - 22) López-Jornet P, Camacho-Alonso F: Periodontal conditions in patients with oral lichen planus: a pilot study. *Quintessence Int* 43 : 147-152, 2012.
 - 23) Azizi A, Rezaee M: Comparison of periodontal status in gingival oral lichen planus patients and healthy subjects. *Dermatol Res Pract* 2012 ; 2012 : 561232. doi : 10.1155/2012/561232.2012.
 - 24) 内藤浩美, 大橋一之, 神部芳則, 野口秀忠, 草間幹夫 : ビラン型の扁平苔癬の難治化に関する検討－歯周病との関連について－*日口診誌* 21 : 169-173, 2008.
 - 25) Naito H, Jinbu Y, Noguchi T, Kirikae F, Kirikae T, Yaoita H, Akasaka Y: Immunochemical Study on CD14 in Epithelial Cells of Oral Lichen Planus. *J Jpn Stomatol Soc* 50 : 19-25, 2001.
 - 26) Mobacken H, Hersle K, Sloberg K, Thilander H: Oral lichen planus: hypersensitivity to dental restoration material. *Contact Dermatitis* 10 : 11-15, 1984.
 - 27) Morrison L, Kratochvil F J III, Gorman A: An open trial of topical tacrolimus for erosive oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 47 : 617-620, 2002.
 - 28) Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, Jablonska S, Ahmed I, Thestrup-Pedersen K, Daniel F, Finzi A, Reitamo S: A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 337 : 816-21, 1997.
 - 29) Kaliakatsou F, Hodgson TA, Lewsey JD, Hegarty AM, Murphy AG, Porter SR: Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 46 : 35-41, 2002.
 - 30) Shichinohe R, Shibaki A, Nishie W, Tateishi Y, Shimizu H: Successful treatment of severe recalcitrant erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. *JEADV* 20 : 66-68, 2005.
 - 31) Vente C, Reich K, Rupprecht R, Neumann C: Erosive mucosal lichen planus : response to topical treatment with tacrolimus. *Br J Dermatol* 140 : 338-342, 1999.
 - 32) Byrd JA, Davis MD, Bruce AJ, Drage LA, Rogers RS 3rd: Response of oral lichen planus to topical tacrolimus in 37 patients. *Arch Dermatol* 140 : 1508-1512, 2004.
 - 33) Corrocher G, Di Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Biasi D, Nocini PF, Lombardo G, Fior A, Corrocher R, Bambara LM, Gelio S, Pacor ML: Comparative effect of tacrolimus 0.1 % ointment in patients with oral lichen planus. *J Clin Periodontol* 35 : 244-249, 2008.
 - 34) 飯島茂子, 永江美香子, 並川健二郎, 津田毅彦, 番場和夫 : 扁平苔癬に対するタクロリムス軟膏の有効性. *皮膚病診療* 25 : 1342-1350, 2003.
 - 35) Oliver V, Lacour JP, Mousnier A, Garraffo R, Monteil RA, Ortonne JP: Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus : an open prospective study. *Arch Dermatol* 138 : 1335-1338, 2002.

CASE REPORT

A case of intractable oral lichen planus related to chronic lesions of oral inflammation successfully treated with long-term oral management

Takae Abe¹⁾, Yusuke Nakamura²⁾, Yasuko Nakagawa¹⁾, Miyako Kondoh¹⁾, Hiromi Hamada¹⁾, Kazutaka Okada¹⁾, Yoshimasa Kitagawa²⁾, Masanobu Shindoh³⁾ and Yutaka Yamazaki¹⁾

ABSTRACT : We report a case of intractable lichen planus that was temporarily responsive to 0.1% Tacrolimus but flared up again, and that was ultimately improved by long-term complete oral care. A 66-year-old female presented with haphalgnesia on the palate since about two years. She was diagnosed with lichen planus by her dental practitioner and treated with a local application of a steroid ointment for several months without obvious improvement. She then consulted a dermatologist at our hospital and was prescribed with 0.1% Tacrolimus ointment. Soon after its application, the lesion showed significant improvement. However, the condition recurred, and different treatments were repeatedly attempted for almost 2 years after cessation of Tacrolimus treatment. Meanwhile, we employed all possible techniques to keep the oral cavity clean to eradicate the chronic inflammation. Finally, the lesion resolved completely, with no recurrence even 4 years after the last application of Tacrolimus. Our results indicate that chronic oral lesions play a potential role in the pathogenesis of oral lichen planus.

Key Words : Oral lichen planus, Chronic oral inflammation, Tacrolimus, Oral management

¹⁾Gerodontology, Department of Oral Health Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University (Chief: Prof. Yutaka Yamazaki)

²⁾Oral Diagnosis and Medicine, Department of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University (Chief: Prof. Yoshimasa Kitagawa)

³⁾Oral Pathology and Biology, Department of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University (Chief: Prof. Masanobu Shindoh)
Kita13, Nishi7, Kita-ku, Sapporo 060-8586 Japan