

総 説

口腔粘膜の角化性病変 —口腔白板症ならびに扁平苔癬の臨床病理と病因—

水城 春美

岩手医科大学歯学部口腔外科学第一講座

(主任：水城 春美 教授)

(受付：2002年6月24日)

(受理：2002年6月25日)

Key word : oral mucosa, oral leukoplakia, oral lichen planus

1. はじめに

口腔粘膜は、重層扁平上皮からなる上皮層と固有層から構成され、歯肉や硬口蓋粘膜などでは、上皮層の表層は角化している。一方、頬や口腔底などでは、正常では角化は見られない¹⁾。また、若年者では一般に口腔粘膜の病的な角化性変化は少ないが、中高齢者では白板症や扁平苔癬などの口腔粘膜の角化性病変が多く見られるようになる²⁾。

本稿では、口腔粘膜の角化性病変の中で、代表的な白板症と扁平苔癬について概説し、さらにそれらの発症原因について著者の研究成果も交えて述べる。

2. 口腔白板症

口腔白板症は、白色を呈する口腔粘膜の角化性病変の一つで、通常、擦っても容易に剥離しない白斑として認められ、WHOにより臨床的には、他の既知の疾患の範疇に分類できない、

主に白色を呈する病変と定義されている³⁾。また、白板症は、WHOにより前癌病変の一つにあげられている³⁾。

白板症の有病率は、近年では2～4%程度とする報告が多い⁴⁾ようで、本邦における池田ら⁵⁾の研究では、白板症の有病率は2.5%である。白板症の好発年齢は40～70歳といわれ、性別では男性が女性に比べて多い傾向にある⁵⁾。白板症の好発部位は、大部分は舌、頬粘膜、歯肉である^{6,7,8)}。

白板症は、視診の所見によりいくつかの臨床型に分類されている。Pindborgら⁹⁾はhomogeneous typeとspeckled typeの2型に、Banoczy & Sugar¹⁰⁾はleukoplakia erosiva, leukoplakia verrucosa, leukoplakia simplexの3型に、天笠ら¹¹⁾は白斑型と紅斑型、丘型、疣型に分類している。WHOの分類³⁾では、homogeneousとnon-homogeneousに分け、前者をflat, corrugated, wrinkled,

Keratinizing diseases of oral mucosa

—Clinicopathology and etiology of oral leukoplakia and oral lichen planus—

Harumi MIZUKI

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University, 1-3-27 Chuo-dori, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

岩手県盛岡市中央通1丁目3-27 (〒020-8505)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 27 : 67-73, 2002

pumice-like に、後者を verrucous, nodular, ulcerated, erythroleukoplakia に細分している。これらは白板症が必ずしも均一な白斑を呈するものばかりでなく、発赤やびらん、潰瘍などの萎縮性変化を合併するタイプのあることも示している。

白板症は、病理組織学的には、種々の程度の角化や上皮の肥厚を呈する。逆に、上皮の萎縮性変化を示すものも認められる。臨床的に白斑の部分は組織学的には過角化を呈している部分で、紅斑の部分は、上皮層が萎縮し薄くなった状態を呈する。

白板症には、しばしば上皮異形成を伴うものが認められる。上皮異形成とは、将来癌に進行すると考えられる上皮の変化で、上皮細胞の異型と上皮層の正常な成熟 maturation および層化 stratification の喪失が特徴となる¹³⁾。

口腔白板症における遺伝子異常や染色体の異常が報告されている。Saito ら¹⁴⁾は、白板症の aneuploidy の率は 34% (17/50) で、平均 DNA index は 1.22 であり、また aneuploidy 率は homogeneous type よりも nonhomogeneous type において高く、異形成の程度が高くなるにつれて aneuploidy の率が高くなる傾向が認められると述べている。また、他にも白板症の上皮細胞における染色体の異常が報告されている^{15,16)}。これらは、口腔癌が多段階の過程を経て、染色体や遺伝子の異常の蓄積によって発症することを示唆しているものと思われる。

白板症の治療は、慢性の機械的刺激や喫煙など、原因と推測される刺激源が存在する場合には、まず刺激の除去を試みるのが大切で、しばしば有効な場合が見られる。Roed-Petersen ら¹⁷⁾は喫煙者にみられる白板症の 56% から 78% が、最低 3 か月間の禁煙あるいは減煙によって消失、あるいは改善されたことを報告している。

現在、白板症の積極的治療の主体は外科的切除である。効果的な治療法であるが、病変が広範囲に及ぶ場合は、病変を全切除することが困難なことも多い。また、再発率は 10~20% 程度

とする報告が多い^{8,18)}。異形成を示す白板症においては、外科的切除により悪性化のリスクが低下すると報告されているが、Schepman ら¹⁹⁾は白板症患者 166 名のうち外科的切除を主体とした積極的治療法を施行した 87 名と、経過観察のみの 79 名の悪性化率を比較した結果、両者に有意差がなかったと述べている。

白板症は表在性病変であることから、レーザーによる蒸散が適用される格好の疾患と考えられ、その有用性も報告されているが、再発率は外科的切除とほぼ同様のようである。

薬物療法に関しては、効果的な薬剤は少ない。Bleomycin を dimethylsulphoxide に溶解して局所塗布を行い、良好な結果が得られたとの報告²⁰⁾も見られるが、治験段階である。Vitamin A やその誘導体、beta-carotene などの単独、あるいは併用による治療も試みられている²¹⁾が、その効果はまだ明らかでない。

白板症の悪性化に関する報告は多数見られる。癌化率は 0.1~36% と報告者によって異なるが、現在は約 5~10% と考えられている^{4,22)}。また、癌化率は観察期間の長さによって異なり、井上ら²³⁾、桐田ら⁸⁾、Einhorn & Wersall²⁴⁾、Schepman ら¹⁹⁾は、経年的に累積悪性化率が增加することを報告している。このことから、口腔癌が白板症などの前癌病変から多段階の過程を経て癌に至ることが示唆される。

白板症の癌化率は、臨床型や部位、上皮異形成の有無によって異なり、部位別では、Silverman ら²⁵⁾ や Banoczy & Sugar¹⁰⁾、Roed-Petersen ら¹⁷⁾、Hogewind²⁶⁾ は舌で癌化率が高かったと述べている。本邦でも井上ら²³⁾は、経過観察中に癌化がみられた 7 例のうち 4 例が舌、3 例が頬粘膜で、桐田ら⁸⁾は癌化した 3 例全例が舌、黒川ら²⁷⁾は 6 例中 4 例が舌であったと述べている。一方、Schepman ら¹⁹⁾は部位との関連は見られなかったとしている。臨床型別では、紅斑やびらん、潰瘍など萎縮性変化を伴ったタイプが悪性化しやすいといわれている^{8,19,23)}。Silverman ら²⁵⁾は erythroleukoplakia が homogeneous leukoplakia と比較して約 4

倍悪性化の危険度が高かったと述べている。

上皮異形成の有無との関連では、上皮異形成を伴わない白板症に比べて、中等度以上の上皮異形成を伴うものは悪性化率が高いことが報告されている^{8, 23, 25, 27)}。

白板症の発症原因あるいは要因に関しては、まだ解明されていない。喫煙は以前から、白板症の病因の重要な因子であると考えられてきた²⁸⁾。Baricら²⁹⁾は、喫煙者は非喫煙者に比べて白板症の発生頻度が約6倍高いと述べている。インドのある地域での調査では、喫煙習慣のある男性では白板症の罹患率が400例/10万であるのに対して、喫煙習慣のない女性ではまったく見られなかったとの報告³⁰⁾もある。しかし、白板症は非喫煙者にもしばしば認められることから、喫煙と関連のない白板症も少なくないと思われる。

微生物の白板症における関与も以前から推測され、*Candida albicans* がしばしば高度の白板症において認められることから、そのような症例では candida epithelial hyperplasia あるいは candida leukoplakia と呼ばれている²⁸⁾。しかし、真菌が上皮異形成を生じるのか、二次的な感染によるのかはまだ明らかでない^{28, 31)}。最近、ヒト乳頭腫ウィルス (HPV) が白板症において高頻度で検出され、白板症の発症原因として注目されている³²⁾。

3. 口腔扁平苔癬

扁平苔癬は皮膚または粘膜、あるいはその両方に発症する慢性の炎症性角化症で、口腔扁平苔癬 (oral lichen planus; 以下 OLP と略す) では、多くの場合、線状ないしは網状の白色病変と、発赤あるいはびらんや潰瘍などの混在した状態として認められる。OLP の診断は臨床的には、線状や網状、環状などの定型的な形状の白色病変とそれに隣接した萎縮性変化の存在によって比較的容易であることが多い。一方、このような角化性病変に萎縮性変化が混在する状態は、non-homogeneous type の白板症あるいは白板症の紅斑型などに類似した状態でもあ

ることから、臨床的に白板症と OLP との鑑別が困難な場合もある。

OLP の好発部位は頬粘膜で、とくに後方部分に多く見られる³³⁾。また、舌や歯肉にも発症し、しばしば両側性、多発性に発症するのも本疾患の特徴である。その他、口唇、口角、口蓋や口底にも発症するが、単一病変として発症することは少ない。

発症頻度は報告者によって異なるが、0.02～約4%と報告されている^{33, 34)}。性差は女性に多い傾向があり、男女比は約2:1で、年齢別では白板症と同様、中年以降の40歳代～60歳代に多く発症する³³⁾。

OLP は臨床視診所見によりいくつかに分類されているが、橋本³⁵⁾は丘疹型、環状型、線状型、網状型、板状型の5型に分類している。Andreasen³⁶⁾は、網状、丘疹状、斑状、びらん性、萎縮性および水疱性の6型に分けている。

萎縮性の OLP とびらん・潰瘍の OLP の発症頻度にあまり差はないようである³³⁾。びらん性、萎縮性および水疱性病変ではしばしば灼熱感や強い接触痛を有している。

OLP の病理組織学的所見の特徴は、上皮層の過角化、上皮突起の延長、顆粒層の肥厚、棘細胞症、基底膜の破壊と基底細胞層の融解、および基底膜直下の粘膜固有層の帯状の T リンパ球を主体とした炎症細胞浸潤などである。

OLP の病因として、これまで薬物、化学物質、ウィルスないし細菌、ストレスなどの精神的要因、肝機能障害、代謝障害、金属アレルギーなどがあげられてきた³³⁾が、現在まだ原因は不明である。最近、歯科用金属と OLP との関連が注目され、歯科用金属の除去により OLP の改善や消失が得られたとの報告³⁷⁾も散見されるが、一方では両者に明らかな関連はないとする意見もある³⁸⁾。著者の経験でも、OLP において金属アレルギーが原因となっていることを特定することは困難であり、またその治療には多くの場合、多大な時間と費用を要することから、金属充填物や補綴物の除去には慎重であるべきと考える。

白板症と同様、OLPにおいても真菌が検出され、抗真菌剤で症状の改善が得られることから、OLPにおける真菌の関与が示唆されている^{39,40)}が、現在のところ発症要因としての役割は明らかでない。一方、プラークコントロールがOLPの症状改善に有効である³³⁾ことから、口腔常在菌の関与も示唆される。

OLPの発症機序としては遅延型アレルギー反応と同様な病変局所の細胞性免疫反応と考えられている⁴¹⁾。しかし、免疫反応を引き起こす原因物質はまだ特定されていない。

OLPの治療は、現在薬物療法が主体となっている。使用される薬剤には、副腎皮質ホルモン、シクロスポリン、インターフェロン、レチノイド（ビタミンAおよびその誘導体）、抗菌薬、抗真菌薬などであるが、副腎皮質ホルモンが現在のところもっとも効果的である^{33,42)}。外科的療法も報告されているが、再発も見られる³³⁾。

さて、OLPの癌化に関しては、以前から議論されてきた。長い間、OLPは良性の疾患と捉えられていた。しかし、1960年代に悪性化の可能性に関する議論が起り、それ以来OLPの前癌性を示唆する報告が多くなされてきたが、現在はWHOにより前癌状態の一つと位置づけられている⁴³⁾。その癌化率は、最近では1~2%程度と考えられている^{33,34,44)}。

4. 角化性病変の病因について

白板症とOLPは、臨床的に類似している場合がときどきある。しかも、この両病変は限局性で、短期間で大きさや位置が変化することはないことから、病因は病変部に限局性に持続的に存在していることが推測され、微生物感染が最も疑われる。

白板症の病因として、最近HPVが注目されている。HPVは子宮頸癌の発症に深く関わっていると考えられ、電顕的観察でも子宮頸部の前癌病変でHPVのウィルス粒子が観察されている⁴⁵⁾。しかし、口腔白板症の電顕的観察の論文には上皮細胞内でのHPVの存在に関する記述

は見当たらず、Kannanら⁴⁶⁾、Scullyら⁴⁷⁾は、ウィルス粒子が観察されなかったと述べている。したがって、HPVの白板症発症における役割に関しては、まだ疑問な点も多い。

一方、白板症やOLP、あるいは正常粘膜の電顕による観察では、多くの論文で上皮細胞の細胞質内あるいは細胞間隙におけるmembrane coating granule (MCG)あるいはそれに類似した物質の存在が指摘されている⁴⁸⁾が、現在この物質の本体は不明である。

著者⁴⁹⁾は、白板症上皮における微生物感染の有無を検討することを目的として、DNAに特異的に結合する蛍光色素剤 (Hoechst 33258) を用いて、白板症組織の凍結切片で染色を行った。白板症と、正常と思われる口腔粘膜および皮膚を材料に用いた。その結果、正常粘膜では上皮細胞が核のみ染色されるか、わずかに細胞質に淡い蛍光像が観察されたのに対して、白板症では全例で上皮細胞の細胞質に微細な蛍光像が多数観察された。一方、正角化層では蛍光像は認められず、基底細胞でも細胞質内の微細な蛍光像はほとんど観察されなかった。皮膚では5例とも核のみが染色され、細胞質内の蛍光像は観察されなかった。したがって、白板症の上皮細胞の細胞質内には核と異なるDNAの存在が示され、白板症の上皮細胞が微生物に感染していることが強く示唆された。

ついで、電顕的観察で認められているMCGあるいはその類似物質に形態的に似て、しかもヒト口腔に常在しているマイコプラズマとDNA蛍光染色で認められた核外DNAとの関連を検索するために、in situ hybridization (ISH)による検討を行なった。パラフィン包埋の白板症、対照として正常と思われる粘膜を材料として用いた。その結果、白板症では全検体で陽性を示し、一方正常粘膜では陰性あるいはわずかに陽性を示した。この結果から、白板症におけるマイコプラズマの感染が強く示唆された(未発表)。

OLPにおいても、ISHでマイコプラズマ感染の有無を検討したところ、全例陽性を示し、

OLPにおけるマイコプラズマ感染が強く示唆された(未発表)。

現在、電顕により、白板症やOLPの上皮細胞におけるマイコプラズマの存在を観察中である。

細胞培養系でのマイコプラズマ感染(汚染)は感染率が高く、しかも細胞に与える影響は大きいことから、大きな問題となっている⁵⁰⁾。培養細胞におけるマイコプラズマ感染の影響は、増殖および形態に対して見られ、染色体にも変化が生じることが知られている⁴⁹⁾。代謝系にも影響がみられ、インターフェロン産生の誘導、リンパ球に対しては非特異的な幼若化反応の亢進が言われている⁵¹⁾。

一方、マイコプラズマの感染と悪性化について、最近いくつかの論文が散見される。それらによると、培養細胞にマイコプラズマを持続感染させ、継代培養したところ、多段階による malignant transformation が見られたことを報告しており^{52,53)}、白板症やOLPなど、in vivo におけるマイコプラズマ感染による多段階発癌との関連が示唆される。

今後、白板症ならびにOLPの原因解明に関する研究がさらに進み、新たな治療法ならびに予防法が確立され、また癌化に至る機序が解明されることを願っている。

この論文の要旨は、岩手医科大学歯学会第53回例会において特別講演させて頂いた。

引用文献

- 1) 渡辺是久：形態と機能からみた口腔粘膜，歯医学誌，14：54-63，1995。
- 2) Bouquot, J. E., Gorlin, R. J., Va, M. W., Minn, M.: Leukoplakia, lichen planus, and other oral keratoses in 23,616 white Americans over the age of 35 years. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 61 : 373-381, 1986.
- 3) Pindborg, J. J., Reichart, P. A., Smith, C. J., van der Waal, I.: *Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa.* 2nd ed, Springer, Geneve, 1997, pp21-23.
- 4) 山本一彦, 桐田忠昭, 杉村正仁：口腔白板症—特に悪性化潜在化能についての最近の研究—，日口
- 粘膜誌，2：1-21，1996。
- 5) 池田憲昭, 石井拓男, 落合栄樹, 深野英夫, 小木信美, 飯田進, 神谷祐司, 下郷和雄, 河合幹, 中垣晴男：口腔癌集団検診の試み(第2報)—有用性の検討および白板症の疫学調査—，日口外誌，36：2423-2429，1990。
- 6) 天笠光雄, 戸塚盛雄, 増尾勝己, 永井譲次, 清水正嗣, 塩田重利, 道健一, 斉藤健一：口腔白板症の臨床型, 治療法と予後に関する研究—特に白板症の悪性化について—，日口外誌，24：243-252，1978。
- 7) 渡辺祥樹, 清水正嗣, 松本有史, 京極順二, 水城春美, 柳澤繁孝, 小野敬一郎, 花井康：白板症と診断された67症例の臨床病理学的検討，口科誌，41：563-570，1992。
- 8) 桐田忠昭, 堀内敬介, 露木基勝, 大儀和彦, 岡本真澄, 上海道範昭, 上林豊彦, 堀内克彦, 杉村正仁：口腔白板症の臨床病理学的検討—特に悪性化潜在能について—，日口外誌，41：26-35，1995。
- 9) Pindborg, J. J., Renstrup, G., Poulsen, H. E., Silverman, S.: *Studies in oral leukoplakias. V. Clinical and histologic signs of malignancy.* *Acta Odont. Scand.*, 21 : 407-424, 1963.
- 10) Banoczy, J. and Sugar, L.: *Longitudinal studies in oral leukoplakias.* *J. Oral Pathol.*, 1 : 265-272, 1972.
- 11) 天笠光雄, 道健一, 斉藤健一, 上野正：口腔白板症の臨床分類について，日口外誌，23：89-96，1977。
- 12) 天笠光雄, 増尾勝己, 藤井英治, 道健一, 斉藤健一：口腔白板症臨床的病理組織学的研究—特に臨床型と病理組織学的所見との関連について—，口病誌，46：30-42，1979。
- 13) Pindborg, J. J., Reichart, P. A., Smith, C. J., van der Waal, I.: *Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa.* 2nd ed, Springer, Geneve, 1997, pp25-26.
- 14) Saito, T., Notani, H., Miura, H., Fukuda, H., Mizuno, S., Shindoh, M., Amemiya, A.: DNA analysis of oral leukoplakia by flow cytometry. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 20 : 259-263, 1991.
- 15) Lenz, C. F., Pfuhl, A., Finckh, M., Weidauer, H., Bosch, F. X.: Oral leukoplakias show numerical chromosomal aberrations detected by fluorescence in situ hybridization. *Laryngoscope*, 108 : 917-922, 1998.
- 16) Mao, L.: Leukoplakia : molecular understanding of pre-malignant lesions and implications for clinical management. *Mol. Med. Today*, 3 : 442-448, 1997.
- 17) Roed-Petersen, B.: Effect of oral leukoplakia of reducing or ceasing tobacco smoking. *Acta Derm. Venereol (Stockh)*. 62 : 164-167, 1982.
- 18) Vedtofte, P., Holmstrup, P., Hjorting-Hansen, E., Pindborg, J. J.: Surgical treatment of pre-malignant lesions of the oral mucosa. *Int. J. Oral*

- Maxillofac. Surg.*, 16 : 656-664, 1987.
- 19) Schepman, K. P., van der Meij, E. H., Smeele, L. E., van der Waal, I.: Malignant transformation of oral leukoplakia : a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncology*, 34 : 270-275, 1998.
 - 20) Epstein, J. B., Wong, F. L., Millner, A., Le, N. D.: Topical bleomycin treatment of oral leukoplakia : A randomized double-blind clinical trial. *Head Neck*, 16 : 539-544, 1994.
 - 21) Malaker, K., Anderson, B. J., Beecroft, W. A., Hodson, D. I.: Management of oral mucosal dysplasia with beta-carotene and retinoic acid : a pilot cross-over study. *Cancer Detect. Prev.*, 15 : 335-340, 1991.
 - 22) 川辺良一, 藤田浄秀 : 生存時間分析 : 口腔白板症の悪性化に関する研究への応用, 日口粘膜誌, 7 : 45-58, 2001.
 - 23) 井上哲生, 坂本穆彦, 内田正興, 鎌田信悦 : 口腔白板症の悪性化, 長期観察症例による解析, 日癌治, 20 : 18-24, 1985.
 - 24) Einhorn, J. and Wersall, J.: Incidence of oral carcinoma in patient with leukoplakia of the oral mucosa. *Cancer*, 20 : 2184-2193, 1967.
 - 25) Siverman, S., Gorsky, M., Lozada, F.: Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer*, 53 : 563-568, 1984.
 - 26) Hogewind, W. F. C., van der Kwast, W. A. M., van der Waal, I.: Oral leukoplakia, with emphasis on malignant transformation. A follow-up study of 46 patients. *J. Cranio-Max.-Fac. Surg.*, 17 : 128-133, 1989.
 - 27) 黒川英雄, 友寄泰樹, 武田 忍, 村田朋之, 水口撰美, 中村貴司, 福山 宏, 高橋 哲 : 上皮性異形成を伴った口腔白板症の臨床病理学的検討, 日口粘膜誌, 7 : 59-65, 2001.
 - 28) Bouquot, J. E.: Oral leukoplakia and erythroplakia : A review and update. *Pract. Periodontics Aesthet. Dent.*, 6 : 9-17, 1994.
 - 29) Baric, J. M., Alman, J. E., Feldman, R. S., Chauncey, H. H.: Influence of cigarette, pipe and cigar smoking, removable partial dentures, and age on oral leukoplakia. *Oral Surg.*, 54 : 424-429, 1982.
 - 30) Gupta, P. C., Mehta, F. S., Daftery, D. K., Pindborg, J. J., Bhonsle, R. B., Jalnawalla, P. N., Pitkar, V. K., Murti, P. R., Irani, R. R., et al.: Incidence rates of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10-year follow-up study of Indian villagers. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, 8 : 287-333, 1980.
 - 31) van der Waal, I., Schepman, K. P., van der Meij, E. H., Smeele, L. E.: Oral leukoplakia : a clinicopathological review. *Oral Oncology*, 33 : 291-301, 1997.
 - 32) Bouda, M., Gorgoulis, V. G., Kastrinakis, N. G., Giannoudis, A., Tsoli, E., Danassi-Afentaki, D., Foukas, P., Kyroudi, A., Laskaris, G., Herrington, C. S., Kittas, C.: "High risk" HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa. *Mod. Pathol.*, 13 : 644-653, 2000.
 - 33) Scully, C., Beyli, M., Ferreiro, M. C., Ficarra, G., Gill, Y., Griffiths, M., Holmstrup, P., Mutlu, S., Porter, S., Wray, D.: Update on oral lichen planus : Etiopathogenesis and management. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 9 : 86-122, 1998.
 - 34) Markopoulos, A. K., Papanayotou, P., Trigonidis, G.: Malignant potential of oral lichen planus : A follow-up study of 326 patients. *Oral Oncology*, 33 : 263-269, 1997.
 - 35) 橋本和明 : 口腔粘膜の扁平紅色苔癬に関する研究, 口科誌, 18 : 660-685, 1969.
 - 36) Andreasen, J. O.: Oral lichen planus : 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 25 : 31-42, 1968.
 - 37) Ostman, P.-O., Anneroth, G., Skoglund, A.: Amalgam-associated oral lichenoid reactions. clinical and histologic changes after removal of amalgam fillings. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endo.*, 81 : 459-465, 1996.
 - 38) Hietanen, J., Pihlman, K., Forstroem, L., Linder, E., Reunala, T.: No evidence of hypersensitivity to dental restorative metals in oral lichen planus. *Scand. J. Dent. Res.*, 95 : 320-327, 1987.
 - 39) Hatchuel, D. A., Peters, E., Lemmer, J., Hille, J. J., McGraw W. T.: Candidal infection in oral lichen planus. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 70 : 172-175, 1990.
 - 40) Vincent, S. D., Fotos, P. G., Baker, K. A., Williams, T. P.: Oral lichen planus : the clinical, historical and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 70 : 165-171, 1990.
 - 41) Walsh, L. J., Savage, N. W., Ishii, T., Seymour, G. J.: Immunopathogenesis of oral lichen planus. *J. Oral Pathol. Med.*, 19 : 389-396, 1990.
 - 42) McCreary, C. E., McCartan, B. E.: Clinical management of oral lichen planus. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 37 : 338-343, 1999.
 - 43) Pindborg, J. J., Reichart, P. A., Smith, C. J., van der Waal, I.: Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. 2nd ed, Springer, Geneve, 1997, pp29-31.
 - 44) Muzio, L. L., Mignogna, M. D., Favia, G., Procaccini, M., Teata, N. F., Bucci, E.: The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma : a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature.

- Oral Oncology*, 34 : 239-246, 1998.
- 45) Toki, T., Oikawa, N., Tase, T., Sato, S., Wada, Y., Yajima, A., Higashiiwai, H.: Immunohistochemical and electron microscopic demonstration of human papillomavirus in dysplasia of the uterine cervix. *Tohoku J. Exp. Med.*, 149 : 163-167, 1986.
- 46) Kannan, S., Balaram, P., Pillai, M. R., Chandran, G. J., Nair, M. K.: Ultrastructural variations and assessment of malignant transformation risk in oral leukoplakia. *Path. Res. Pract.*, 189 : 1169-1180, 1993.
- 47) Scully, C., Prime, S., Maitland, N.: Papillomaviruses : Their possible role in oral disease. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 60 : 166-174, 1985.
- 48) Hayward, A. F.: Membrane-coating granules. *Int. Rev. Cytol.*, 59 : 97-127, 1971.
- 49) Mizuki, H.: In situ staining with DNA-binding fluorescent dye, Hoechst 33258, to detect microorganisms in the epithelial cells of oral leukoplakia. *Oral Oncology*, 37 : 521-526, 2001.
- 50) Rottem, S., Barile, M. F.: Beware of mycoplasmas. *Trends Biotechnol.*, 11 : 143-151, 1993.
- 51) McGarrity, G. J., Vanaman, V., Sarama, J.: Cytogenetic effects of mycoplasma infection of cell cultures : a review. *In Vitro*, 20 : 1-18, 1984.
- 52) Tsai, S., Wear, D. J., Shin, J. W.-K., Lo, S.-C.: Mycoplasmas and oncogenesis : Persistent infection and multistage malignant transformation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92 : 10197-10201, 1995.
- 53) Feng, S.-H., Tsai, S., Rodriguez, J., Lo, S.-C.: Mycoplasma infections prevent apoptosis and induce malignant transformation of interleukin-3-dependent 32D hematopoietic cells. *Mol. Cell Biol.*, 19 : 7995-8002, 1999.