

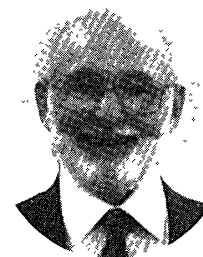
〔特別講義要旨〕

免疫不全患者の口腔内の問題点

カリフォルニア大学サンフランシスコ校成長発達部門小児歯科

Raymond L. Braham博士

と き：平成8年6月10日



免疫不全疾患は、宿主の感染性の増加を一般的な特徴とする多様なグループである。原発性の免疫不全は、B-Cell, T-Cell, 食細胞, 補体など免疫欠陥部位により分類されるが、原発性の免疫不全は、稀である。二次的免疫不全は、この表に示されるように、非免疫疾患、外傷、疾患の治療の結果として生じる。これは、原疾患の適切な治療により、永続的であったり、一時的であったりする。本講演では、二次的免疫不全と関連する幾つかの口腔内症状について述べる。これは、概略の説明を意図しており、3回の講義で取り扱うことができるくらいの項目の全体的な範囲を含むことを意図するものではない。

二次的免疫不全の例

新生児と未熟児

感染症

細菌に関する、AIDS, Epstein-Barrウイルスおよび真菌症

新生物疾患

白血病, Hodgkin病, 非リンパ癌手術, 外傷

火傷および脾臓切除

自己免疫疾患

全身性エリテマトーデス, リウマチ様関節炎, サルコイドーシス, 移植片-宿主反応

免疫抑制治療

コルチコステロイド, 放射線, 代謝拮抗剤

遺伝性, 代謝性疾患

染色体異常, 糖尿病, 進行性悪性貧血

免疫不全患者の感染症の問題は、次の3群に分類できる

- ・細菌性
- ・ウイルス性
- ・カビ性

免疫不全に起因する口腔合併症の発現頻度は、新生物疾患および癌の化学療法中の患者において最も高い。癌の化学療法剤は、顆粒球 (granulocyte) やリンパ球 (lymphocyte) を造る幹細胞 (stem cell) を抑制することにより、感染に対する患者の抵抗性を減じる傾向にある。さらに、これらの薬剤は、口腔粘膜細胞の成長, 成熟を障害し、感染に対する組織防壁を減少させることにより、感染に対する身体の抵抗性を減少させる。

化学療法は、細菌性, ウイルス性, カビ性および混合性の口腔内感染症を誘発する。好中球減少 (neutropenia), リンパ球減少 (lymphocytopenia) の程度が大きければ大きい程, 感染の危険も大きい。Bodeyらは、顆粒球, リンパ球数が $100/\text{mm}^3$ 以下の患者では、身体の何処かに感染症を起こす確率が、50%以上あると述べている。顆粒球減少が、3週間以上持続した場合、感染の危険性は、100%に増加する。

白血病治療中の患者は、実質性腫瘍治療中よりも感染症合併症を併発しやすい。これは、白

血病治療が、攻撃的で、実質性腫瘍の治療よりも、強く骨髓抑制 (myelosuppressive) をするためである。

カビ（菌）性感染

実質性腫瘍患者の感染症の約70%、急性白血病患者の感染症の約50%は、カビ性であり、その約97%の原因微生物は、カンジダアルビカンスである。化学療法中の患者において、口腔カンジダ症は、舌縁、舌背、頬、歯肉、口蓋粘膜、口唇接合部に最も現われ易い。カンジダの感染症は、粘膜下にしっかりと付着して、無痛性、真珠様白色、盛り上がり、固まった牛乳様、斑点状に現われ、融合し、口腔の広範囲を覆うようになる。合体して成長する傾向があり、そして口腔の裏の大きな領域をも侵すようになる。病変部をガーゼで擦ると、痛みがあり、真っ赤で表在性の潰瘍と出血を粘膜表面に残す。まれなケースとして、カンジダ感染症が全身を覆い、全身感染症のため死に到ることがある。カンジダ感染症口腔は、ウイルスか、バクテリア感染症に関係しているのであろう。ナイスティンは、口腔カンジダ症治療薬と一般的に考えられている。しかし、その効果は予測し難く、最近の医学では、ケトコナゾールや、最後の手段としてアンフォテリシン-Bの応用を支持している。これは、静脈内投与される中毒性の強い薬剤である。さらに、非常に好ましくない腎障害という副作用がある。そのため、歯科医が管理投与する薬剤ではない。カンジダに比べ稀であるが、アスペルギルス病(Aspergillosis)、毛菌病(Mucormycosis)は、口腔内を標的にする他のカビ性疾患である。病変は、灰白色、浸出性、ビラン性で、暗緑色に縁どられている。アンフォテリシン-Bが治療に選択されるが、基礎疾患の治癒なくして、成功はありえない。

細菌性感染

半合成抗ペニシリンナーゼ・ペニシリンの導入以前には、グラム陽性ブドウ球菌性(staphylococcal)、連鎖球菌性(streptococcal)が、化学療法中の患者の口腔感染症の大部分を構成していた。今日では、頻発することはないが、未だに、これらの患者の口腔感染症の約10%を構成している。好中球減少症(neutropenia)を誘発する薬剤は、多くの普通の化膿菌(pyogenic bacteria)によって生じる病変を引き起こし、膿が少しあるいはみられず、乾燥し、ふくらんでいぼ状の黄褐色のプラークを示す。バクテリア感染症の診察は、選択能力を持つメディア上の病巣のサンプルを培養して、そして慣習的なテクニックによって種属を確定することによってなされるべきである。歯周疾患、歯髄疾患を伴う口腔感染症は、腫瘍の化学療法中にしばしば悪化する。ある報告は、白血病患者のこの様な感染症の発現率は、口腔清掃不良の患者では22%、良好な患者では5%であるとしている。抗腫瘍剤を用いた治療中に発生する細菌性口腔感染症の大部分は、好気性グラム陰性菌(Pseudomonas, Klebsiella, Serratia, Enterobacter, Proteus, Escherichia)により起きる。現在、白血病患者の口腔感染症の15%を占め、実質性腫瘍患者の口腔感染症の10%を占めている。プセウドモナス(Pseudomonas)による病変は、壊死になり、赤暈で円形状になっている。これは、最初、乾燥しており、隆起し、中心部が黄白色で、壊死して紫色から黒色になる。適切な処置により、光沢のある赤い肉芽を残してかさぶたがとれる。

Pseudomonasは、特に、化学療法中の癌の患者に悪影響を及ぼす微生物である。病院内において、これは、非常に長時間生き残り、特に、通常の無菌操作に抵抗する。非常に親水性であり、時として蒸留水からも培養される。健康な患者においては、これは、通常の口腔内の共生

生物である。悪性腫瘍治療中の患者では、腫瘍部の動脈と血管に強烈な血管新生を引き起こし、血管に直接向かう。

歯科との関連では、歯ブラシの共同使用を禁止する。家族の数だけ歯ブラシを使用させ、使用後は、水の入った洗面台に置いておくべきでない。その後、流水下で洗い、ブラシ掛けで乾燥させる。

他のグラム陰性菌による感染症は、臨床的には区別出来ない。典型的な病変は、隆起した、黄白色で、湿潤で、光沢があり、非化膿性である。口腔内のいずれの部位にも発現するが、舌背、舌下面、口蓋、歯肉粘膜、口唇が好発部位である。これらの微生物は、多分ノコソミアルで、病院内で繁殖する傾向がある。したがって、患者の苦痛軽減には、可能なかぎり早く、病院外でプライベートな内科医、歯科医の管理下に置くことが重要である。

このような全ての患者は、白血球数が低下した場合、デンタルフロス、ウォータースピックなどによる口腔洗浄は、菌血症(bacteremia)、敗血症(septicemia)、出血の危険性を回避するため禁止する。

ウイルス性感染

白血病治療中患者における口腔感染症の約25%、実質性腫瘍治療中患者の口腔感染症の10%は、単純性ヘルペスウイルスによるものである。好発部位は、口唇、接合部、口腔周囲の皮膚である。口腔内の好発部位は、舌背と口蓋粘膜である。ヘルペスの病変は、通常非常に劇的で、水疱が破れ、有痛性の潰瘍を形成し、治癒前に痂皮で覆われる。免疫不全患者においては、いつも壊死になるのでより醜くなる。癌治療中患者のヘルペス感染症は、口唇から口腔、咽喉頭、食道の多数な病変に進行する。もし、二次感染がなければ、ヘルペスは普通の経過をたどり、ほぼ10日で治癒する。

幸い、現在、特効薬Acyclovirがあり、積極的に、静脈内投与すると、これは、感染の進行を非常に短時間に止める。稀に、口腔ヘルペスが、肺炎を引き起こし、感染が広範囲に広がることもある。幼児では、単純性ヘルペスが、小児期の普通の状態の急性ヘルペス性歯肉-口内炎と関連しており、指しゃぶりにより指に菌を植え付け、周囲の皮膚病変を生じた系統的な疾患に、急速に広がることが知られている。

口唇ヘルペス感染症の場合、出血を伴ってブドウ球菌性敗血症(staphylococcal sepsis)に二次感染することが知られている。幸い、癌患者の大部分のウイルス感染症は、ヘルペスである。しかしながら、水痘、麻疹といったより重症なものでは、一般の人における天然痘と同じくらい死の可能性がある。これは、麻疹や水痘に感染した訪問者や、感染した患者と接触したかもしれない訪問者によりそのような疾患を癌患者にもたらさないよう定期的な面会停止の必要性を意味している。

HIV感染とAIDS

エイズの口腔内発現は、以下に述べます2つの広いカテゴリーに分けられる：

1. 口腔軟組織病変
2. HIVに関連した歯周組織の病気

前述したカテゴリーの2番目が、下記のように分かれている：

HIVに関連した歯肉炎(HIV-G)

HIVに関連した歯周組織炎(HIV-P)

エイズの口腔病変が、エイズの診察を診断の決め手になるかもしれない、或いは免疫抑制の最初の臨床的特徴を代表するかもしれない。HIV感染で見られる口腔病変のタイプが、新生物的な、ウイルス、バクテリア、真菌、そして自然発生的な病変に分けられるかもしれない。いくつかのバクテリアの病気は、HIV伝染病に関連して説明されている。これらは細胞間にお

けるマイコバクテリウムアビウム（結核のような細菌）や肺炎桿菌の口腔病変に関する症例報告を含んでいる。これらの細菌の多くは、新しいものではない。しかしながら、HIV感染は、治療においてこれらの臨床発現や取り扱いおよび反応性が全く異なっている。しばしば腫瘍のような新生物と同じである。

新生物

新生物カポシ肉腫 (KS) は19世紀において最初に記載されている。100年間、一般にこのような新生物は年配の中年のユダヤ人か、地中海の人々の間に起こっていた。つい最近それはアフリカの風土、特に東アフリカで見られるようになった。以前に報告されているような病変は、大抵ゆっくりと成長しそして治療に対して速やかに反応していた。しかしながら、HIV感染に関連したカポシ肉腫病変は、一般的により攻撃的で、しばしば療法に対して強い抵抗力を示す。カポシ肉腫は多様な新生物である。口腔内病変は、単独もしくは皮膚と内臓とリンパ結節の病変に関連して起こるかもしれない。最初の病変は、高頻度で口に現われる。これらは赤、青または紫色で、平らか増加しているか、また、単独か多数あらわれる。ほぼ一般的に報告されている口腔の場所は硬口蓋であり、病変の初期かわずかに進んだものである。カポシ肉腫は歯肉や軟口蓋および頬側軟組織を含む口腔軟組織のいかなる部分でも見つけられるかもしれない。歯肉上のカポシ肉腫病変は、歯周病的な病気に似て歯肉乳頭部の広範囲な腫脹を引き起こす。あるいは、慢性の膿瘍に似ているかもしれない。治療は非常に難しく、しばしば放射療法は、深刻な粘膜炎タイプの反応を引き起こす。外科的除去は良い結果となり、もし必要であるならば何回も繰り返し行うことができる。いくつかの実験的な薬が調査中である。

ウイルスによる組織障害

いくつかのウイルスは、HIV感染症に関係して痛みを伴う組織障害を引き起こし、口を集落化するのが分かっている。これらは疱疹グループウイルスと乳頭腫ウイルスを含んでいる。単純疱疹ウイルスは一般に、疼痛性の潰瘍形成を引き起こすとされている。口腔内において、組織障害は口蓋に最も一般的に現われる。感染は初発したものか、再発性のものかもしれない。患者は、潰瘍から小水泡の破裂を訴えるかもしれない。疱疹性の組織病変は、粘膜—皮膚移行部の位置に見られるかもしれない。単純疱疹ウイルスは、口唇上の広範囲に及ぶ非特異性の口内炎、歯肉炎または口唇ヘルペスを引き起こすかもしれない。塗布標本による確認と菌培養は、抗ウイルス剤の形で適切な治療を決めるために有効である。現在のところ予防のための抗ウイルス療法に関する具体的なガイドラインはない。

真菌性組織病変

カンジダは最もありふれた真菌性組織病変の原因である。1986年9月にヨーロッパの一般経済市場 (EEC) は、HIV感染症に関係している口腔病変の解明のために、コペンハーゲンでミーティングを後援した。主に4タイプのカンジダ症が識別されている：

1. 偽膜—これは、赤もしくは標準色の粘膜上に乳白色か黄色のプラークの存在によって特徴付けられる。こすることによって、プラークは、出血する表面の擦り傷を残して取り除くことができる。このタイプは、頬および口唇粘膜そして舌背に最も一般に影響を及ぼす。

2. 増殖性—こすることによって取り除かれることができない白いプラークによって特徴付けられる。ほとんど一般的に、頬粘膜に観察される。

3. 紅斑症—これはピンクから燃えるような

赤までの赤い外観を持っている。一般に、舌背と口蓋に見られる。

4. 口角炎—これは、老人に一般的におこる組織病変である。貧血による垂直的要因の喪失かVitamin-B不足の結果であるとされている。しかしながら、若い人におこる場合、HIV感染の最初のサインであるかもしれない。

感染が慢性で中心的役割によって他の場所へ広がった場合には、適切な抗菌的薬物による治療が必須である。もし忍耐強い協力が得られるならば、ゆっくり口で溶けるnystatin(ナイスタチン)かclotrimazole(クロトリマゾール)は感染をコントロールすることに非常に効果的である。Silvermanによるとカンジダの存在がリンパ系に対する有害な影響によって、なおいっそうの免疫抑制を引き起こすことになるという、幾つかの証拠が存在する。

唾液腺と唾液

唾液腺（主に耳下腺）はHIV感染をも反映するかもしれない。唾液腺症状は、片側か、両側性の腫脹(耳下腺炎に類似した)、疼痛と口腔内乾燥症を含んでいる。病因学が十分に理解されていないが、耳下腺腫脹は、サイトメガロウイルス感染に関係している。治療は経験的で、また根本的な感染治療を出来るだけめざすことである。

毛様白斑症

口腔の毛様白斑症(HL)は舌の主に横面の境界に見つけられる白い病変である。1981年にサンフランシスコで最初に男性のホモセクシャルに発見されており、その他のエイズグループ『At-risk』の全てのメンバーで以後確認されているが、子供と若年者ではめったに見られない。毛様白斑症はHIV感染のほとんどにあるマーカーである。HIVに感染している同性愛者か、

両性愛者の人で珍しくないが、静脈注射をもちいる麻薬常用者と輸血を受けた人でも見られる。舌のほかに、病変は、時折頬粘膜や口唇粘膜で見られる。それは白く、そしてはがしとることができない。表面は滑らかで波形か著しい鬚型をしている。表面は、髪の毛のような突起が現れるほど厚くなるかもしれない。顕微鏡下で、鬚や毛過角化と表皮肥厚症と棘細胞グループの空胞変性、そして、皮膚下炎症がほとんどないかあるいは少し見られるのが、過角化の特徴変化である。別の特徴は周期的にシッフ酸染色剤による染色を行っても、そこでカンジダに見られる強く紫色がかかるといった証拠は見られないことである。エプステインバーウイルスは、毛深いロイコプラキヤに関係しており、エプステインバーウイルスの存在の証明が、毛様白斑症のために診断の道具として使われるかもしれない。病変は、大抵無症候性であるので、治療方は選択的である。それを治療することにより、患者の全体的な病気の経過を変更するという、証拠はない。これはちょっと良いとゆうだけである。なぜならどんなHLのための再現可能な治療が進んでいないからである。

HIVに関連した歯周疾患

過去の何年間に、HIV感染した同性愛の男性の中に歯周病が頻発したりひどくなっていることが観察されている。Winklerらは、これらの組織病変をHIVに関連した歯肉炎(HIV-G) HIV-関連した歯周炎(HIV-P)と名付けています。従来の歯周病とは異なり、標準的な歯周病治療に対して効果的な反応を示さない。それに加えて、軽いものから顕著な歯周病まで急速な進行が2, 3カ月で観察されている。臨床での特徴、すなわちHIV-感染者個人の間の一貫した所見は、軽いが特有な歯肉炎から、深刻で速く進行的な歯周病まで変化する歯周病的な病変の存在である。はっきりとして特有な遊離歯肉、附着

歯肉と歯槽粘膜の紅斑を示す軟組織に限定された病変であると、HIV-Gは定義されている。HIV-PはHIV-Gのために述べられた症状を有する病変と定義され、さらに広範な軟組織壊死と歯周アタッチメントの深刻な欠如と定義される。HIV-P病変では、3から6カ月の短い間に何本かの歯牙の90%以上にアタッチメントの喪失が見られ、そしてそれらは抜歯になるであろう。軟組織のクレーター、隣接面間の壊死や潰瘍形成が骨欠損との直接の関係においてみられる。HIV-Pによって影響を受けるエリアは、深いポケット形成を示さない。これは、歯周組織の喪失よりも先にアタッチメントの喪失があり、そして歯周ポケット形成を引き起こす慢性炎症性歯周疾患と異なる。HIV-Pにおける別の臨床的特徴は、歯肉よりむしろ顎骨における重篤な疼痛である。

臓器移植手順

ますます多数の子供達が、最終段階の臓器疾患と機能不全のために腎臓と肝臓移植を受けることが唯一の方法と認められている。この形式の療法に関係している主なリスクは、移植臓器の拒絶を止めるために、一生、免疫抑制治療が必要とすることである。移植患者は、シクロスポリン (cyclosporine) かプレドニゾン (prednisone) かアザシオプリン (azathioprine) か抗リンパ的なモノクロー抗体のような免疫抑制

剤に左右されている。大抵これらのモノクロー抗体は、急性拒絶反応のために使われる。しばしば臓器移植を経験した患者が、毎日飲んでいる免疫抑制剤や抗高血圧剤の副作用としての種々の口腔に関する問題が現れる。遭遇する状態として、ニフェディフェン (nifedipine) かベラファミール (verapamil) のようなサイロスポリン (cyclosporine) または、カルシウムチャンネルブロックタイプの抗高血圧剤によって起こる重篤な歯肉の肥大が含まれる。プレドニゾン (prednisone) とアザシオプリン (azathioprine) のような種々の免疫抑制剤が、感染と止血障害の結果と共に白血球と血小板数を減少させるかもしれない。それにも関わらず、移植後患者の別の問題は、リンパ腫や唇と皮膚の扁平上皮癌の発生率の増加の危険性が、過度の免疫抑制的な療法に伴ってみられることである。要約すれば、一般歯科開業医をも直面するほどに現代薬剤は、新しい世界を展開しながら信じられないほど急速に進歩している。今日の講義内容は、これらの問題のいくつかを概略説明するものでありました。

注：スライド、図表は省略させていただきます。
 福岡歯科大学小児歯科学講座
 愛知学院大学小児歯科学講座
 北海道医療大学小児歯科学講座
 共訳

Oral problems of immuno-compromised patients

Dr. Raymond L. Braham

The immunodeficiency disorders are a very diverse group of conditions that share the common characteristic of an increased susceptibility of the host to infection. Primary immunodeficiencies are classified on the location of the immune defect: B cell, T cell, phagocytic and complement. Primary immunodeficiency is uncommon.

Secondary immunodeficiencies result from non-immunologic diseases, injury or therapy, as shown in this table. The immunodeficiency may be permanent or transient, resolving with adequate treatment of the primary disease. This presentation addresses some of the oral manifestations associated with selected secondary immunodeficiencies. It is intended as a brief review of and makes no attempt to cover the total spectrum of a topic that could easily cover three lectures.

EXAMPLES OF SECONDARY IMMUNODEFICIENCIES

Newborns and Premature Infants

Infection

Bacterial, viral (AIDS, Epstein-Barr virus), fungal

Neoplastic Disease

Leukemia, Hodgkin Disease, non-lymphoid cancer

Surgery and Trauma

Burns, splenectomy

Autoimmune Disease

Systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, sarcoidosis, graft versus host disease

Immunosuppressive Treatment

Corticosteroids, radiation, antimetabolites

Hereditary and Metabolic Diseases

Chromosomal abnormalities, diabetes mellitus, sickle cell anemia

Infectious problems of immunocompromised patients are divided into three groups:

- Fungal
- Bacterial
- Viral

Without a doubt, the highest incidence of oral complications resulting from immuno-compromisation is observed in patients suffering from neoplastic disease and undergoing cancer chemotherapy.

Cancer chemotherapeutic agents tend to reduce the patient's resistance to infection by suppressing the stem cells that develop into granulocytes and lymphocytes. These agents may

further reduce the body's resistance to infection by interfering with the growth and maturation of the oral mucosal cells, thereby reducing the tissue barrier resistance to infection.

Chemotherapy induced infections of the oral cavity may be bacterial, viral, fungal or mixed. The greater the extent of the neutropenia or lymphocytopenia, the greater the risk of infection. Bodey et al. stated that patients with granulocyte or lymphocyte counts less than $100/\text{mm}^3$ have a greater than 50% chance of developing an infection in some part of the body. If this level of granulocytopenia persists for three weeks or more, the risk of infection increases to 100%. Patients being treated for leukemia tend to develop more infectious complications than those undergoing therapy for solid tumors. It is postulated that the reason for this is the more aggressive nature of the treatment, that for leukemia being much more myelosuppressive than for solid tumors.

Fungal infections

Almost 70% of the infections in patients with solid tumors and 50% of those in patients with acute leukemia are caused by fungi, with *Candida albicans* being the causal organism in some 97% of cases. In chemotherapy patients, oral candidiasis most commonly occurs on the sides and dorsum of the tongue, the buccal, gingival and palatal mucosa and the commissures of the lips. *Candida* infection is manifested by painless, pearly white, raised, curdlike strands, beads, flecks, or patches that adhere firmly to the underlying mucosa. There is a tendency for the growth to coalesce and cover large areas of the lining of the oral cavity. Wiping away the lesion with a piece of gauze leaves a painful, raw-red, superficially ulcerated and bleeding mucosal surface. In rare cases, *Candida* infection has been known to spread over the entire body and eventually cause death through overwhelming systemic infection. Oral candidiasis may be associated with viral or bacterial infections. Nistatin has generally been considered the drug of choice for treating oral candida. However, its action is somewhat unpredictable and modern medical science favors the use of Ketoconazole or, as a last resort, Amphotericin-B. This last is a highly toxic agent which has to be administered intravenously. In addition it has very unpleasant side effects, not the least of which is that it causes renal shut-down. It definitely is not a drug to be administered by the dentist. Although rare by comparison with *Candida*, Aspergillosis and Mucormycosis are other fungal diseases that may target the oral cavity. The lesions tend to be grayish-white, exudative, erosive and delineated by a margin of greenish-black discoloration. Amphotericin-B is the treatment of choice but is rarely successful unless the underlying disease remits.

Bacterial infections

Prior to the introduction of the semisynthetic penicillinase-resistant penicillins gram positive staphylococcal and streptococcal infections constituted the vast majority of oral infections in patients undergoing chemotherapy. Nowadays, although nowhere near as frequent, they still

constitute some 10% of all oral infections in this group of patients. Drug induced neutropenia causes the lesions produced by many of these normally pyogenic bacteria to present as dry, raised, verrucous, yellow-brown plaques with little or no pus. Diagnosis of bacterial infections should be made by culturing samples of the lesions on selective media and determining the species by conventional techniques.

Existing oral infections such as those accompanying periodontal and pulpal disease are often exacerbated during cancer chemotherapy. Oen report set the incidence of such infections in leukemic patients as high as 22% in those who practiced limited oral hygiene and at 5% in those who practiced good oral hygiene. Most of the oral bacterial infections that develop during treatment with antineoplastic drugs are caused by aerobic gram negative bacilli, specifically with various species of *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Proteus* and *Escherichia*. At present they account for 15% of oral infections in patients with leukemia and 10% of those in patients with solid tumors. Lesions due to *Pseudomonas* are necrotizing and circled by a red halo. Initially they have a dry, raised, whitish-yellow center that becomes purple to black on turning necrotic. With appropriate treatment, the necrosed core sloughs off leaving a bright red, shiny bed of granulation tissue. *Pseudomonas* is a particularly malevolent organism for the patient undergoing cancer chemotherapy. In the hospital environment it can survive a very long time and is particularly resistant to normal techniques of asepsis. It is extremely hydrophilic, having been cultured occasionally from distilled water. In the healthy patient it is a normal commensal of the oral environment. In the patient being treated for malignant disease it heads straight for the blood vessels, causing an intense vasculitis of the regional arteries and veins. The dental implications of this are that the communal toothbrush (used by several members of the family) is to be deprecated and the toothbrush, after use, should not be left on the side of the washbasin in a pool of water. Rather, it should be rinsed under running water and hung up to dry in a toothbrush holder. The infections produced by the other gram negative bacteria are clinically indistinguishable. Typical lesions are raised, creamy to yellow-white, moist, glistening and non-purulent with a smooth edged growth seated on painful, red, superficial mucosal ulcers and erosions. Any part of the oral cavity may be affected, but the dorsum and ventral surface of the tongue, palatal and gingival mucosa and lips are the most common sites.

These organisms tend to be somewhat *nocosomial*, thriving in hospital environments. Hence it is most important to get the patient into remission, out of hospital and under the care of the private physician and dentist as rapidly as possible.

For all these patients, when the white cell counts are down, the use of dental floss and oral irrigation devices such as the water-pik should be banned to avoid the attendant risk of causing bacteremia, septicemia and hemorrhage.

Viral infections

Some 25% of the oral infections in patients undergoing treatment for leukemia and 10% of those in patients treated for solid tumors are caused by herpes simplex virus. Most are located on the lips, commissures and circumoral skin. Intraorally the most common locations are the dorsum of the tongue and palatal mucosa. Herpetic lesions are normally quite dramatic, since they develop from fluid-filled vesicles which break down to form painful ulcers which eventually crust over before healing. In the immunocompromised patient they appear all the more ugly since they invariably become necrotic. Herpetic infections in patients receiving cancer chemotherapy may progress from the lips to multiple lesions in the mouth, pharynx and esophagus. Unless secondarily infected, herpes will follow its normal course and resolve in approximately 10 days. Fortunately, we now have the specific agent Acyclovir at our disposal. Use intravenously and aggressively, this will arrest the course of the infection in a very short time. In rare instances, oral herpes may lead to pneumonitis and widely disseminated infections. Infants have been known to develop herpes simplex associated with the common childhood condition acute herpetic gingivostomatitis, inoculate their thumbs by thumb-sucking and so rapidly spread the disease systemically with resultant peripheral skin lesions. On occasion, herpetic infections of the lips have been known to become secondarily infected with staphylococcal sepsis, with associated hemorrhage. Fortunately, most viral infections in cancer patients are herpetic. However, the more serious forms, such as chicken-pox or measles, are potentially as lethal as smallpox used to be in the general population. This accounts for the periodic shutdowns that occur on cancer units to prevent visitors who have not had measles or chicken-pox, and may have been in contact with infected patients, from carrying such diseases onto the units.

HIV INFECTION AND AIDS

The oral manifestations of AIDS may be divided into two broad categories:

1. Oral soft tissue lesions
2. HIV-associated periodontal disease

The second of the foregoing categories is divided into:

- HIV-associated Gingivitis (HIV-G)
- HIV-associated periodontitis (HIV-P)

The oral lesions of AIDS may represent a diagnosis of AIDS or they may represent the first clinical feature of immunosuppression. The types of oral lesions seen in HIV infection may be divided into neoplastic, viral, bacterial, fungal and idiopathic lesions. Several bacterial diseases have been described in association with HIV infection. These include case reports of oral lesions of *Mycobacterium avium intercellulare* (a tuberculosis-like organism) and *Klebsiella pneumoniae*. Many of these organisms are not new. However, in HIV-infection, their clinical appearance, behavior and response to treatment is totally different. This is frequently the

same with neoplasms.

NEOPLASMS

Kaposi's sarcoma (KS) was first described, in the 19th. Century, as a neoplasm commonly occurring in elderly middle-aged Jewish or Mediterranean men. More recently it was seen in Africa where it is endemic, particularly in East Africa. The lesions as previously reported were usually slow growing and responded readily to therapy. However, in association with HIV infection, the lesions of KS are generally more aggressive and often quite resistant to therapy.

KS is a multifocal neoplasm. Intraoral lesions may occur either alone or in association with skin, visceral and lymph node lesions. Very often the first lesions appear in the mouth. They may be red, blue or purple, may be flat or raised, single or multiple. The oral site most commonly reported is the hard palate and the lesions may be early or moderately advanced. KS may be found on any part of the oral mucosa including the gingiva, soft palate and buccal mucosa. KS lesions on the gingiva produce diffuse swelling of the gingival papilla, resembling periodontal disease. Alternatively, they sometimes resemble a chronic abscess. Treatment is quite difficult and radiation therapy frequently causes severe mucositis-type reactions. Surgical reduction has produced excellent results and can always be repeated if necessary. Several experimental drugs are under investigation.

VIRAL LESIONS

Several viruses have been found to colonize the mouth, producing painful lesions associated with HIV infection. These include the herpes group viruses and papillomaviruses.

Herpes simplex virus commonly produces episodes of painful ulceration. Intraorally, the lesions most commonly appear on the palate. The infections may be primary or recurrent. The patient may report small vesicles that rupture to form ulcers. The herpetic lesions may also be muco-cutaneous in location. Herpes simplex virus may produce a generalized 'non-specific' stomatitis, a gingivitis, or 'cold sores' on the lips. Identification by smears and cultures are useful in deciding upon appropriate therapy in the form of antiviral agents. At present, there are no specific guidelines for prophylactic antiviral therapy.

FUNGAL LESIONS

Candida is responsible for the most common fungal lesion. In September 1986, the European Economic Common Market sponsored a meeting in Copenhagen to identify the oral lesions associated with HIV infection. Four major types of candidiasis were recognized:

1. **Pseudomembranous**-which is characterized by the presence of creamy-white or yellowish plaques on a red or normal colored mucosa. Upon scraping, the plaque can be removed to

leave a raw, bleeding surface. This type most commonly affects the palate, the buccal and labial mucosa and the dorsum of the tongue.

2. **Hyperplastic**-which is characterized by white plaques that cannot be removed by scraping. Most commonly observed on the buccal mucosa.
3. **Erythematous**-has a red appearance that may vary from pink to fiery red. Commonly seen on the dorsum of the tongue and palate.
4. **Angular cheilitis**-is a common lesion of the elderly. Results from anemia, loss of vertical dimension, or Vitamin-B deficiency. However, in a young person it may be the first sign of HIV infection.

Since the infection is chronic and may serve as a focus or spread to other sites, treatment with the appropriate antifungal medication is mandatory. If patient cooperation can be obtained, nystatin or clotrimazole lozenges slowly dissolved in the mouth are often very effective in controlling the infection. According to Silverman, there is some evidence that the presence of *Candida* can induce further immunosuppression by toxic effects on lymphocytes.

SALIVARY GLANDS AND SALIVA

Salivary glands, mainly the parotid, may also reflect HIV infection. Salivary symptoms include unilateral or bilateral enlargement (similar to mumps), pain and xerostomia. Although the etiology is not fully understood, parotid enlargement has been associated with cytomegalovirus infection. Treatment is empirical and directed at possible underlying infections.

HAIRY LEUKOPLAKIA

Oral hairy leukoplakia (HL) is a white lesion that is found mainly on the lateral borders of the tongue. Discovered in San Francisco, in 1981, it was first identified in male homosexuals and has since been identified in all members of the other "At-risk" groups for AIDS, although only rarely in children and adolescents. The importance of HL is that it is an almost certain marker for HIV infection. While common in HIV-infected homosexual or bisexual men, it is also found in intravenous drug abusers and transfusion recipients. Besides the tongue, the lesion is occasionally seen on the buccal or labial mucosa. It is white and does not rub off. The surface may be smooth, corrugated, or markedly folded. The surface may become so thick that hairlike projections appear. Microscopically, there are characteristic changes consisting of folds or "hairs", hyperkeratosis, acanthosis, vacuolation of groups of prickle cells and little, if any, subepithelial inflammation. Another feature is that, when stained with periodic acid-schiff stain, there is no evidence of the purplish hyphae that would be seen with *Candida*. The Epstein-Barr virus is implicated with HL and demonstration of the presence of the EB virus may be used as a diagnostic tool for hairy leukoplakia.

Treatment is elective, since the lesions are usually asymptomatic. There is no evidence that

treating it alters the course of the patient's overall disease. This is just as well because no reproducible curative therapy has been developed for HL.

HIV-ASSOCIATED PERIODONTAL DISEASES

Over the past several years, an increasing frequency and severity of periodontal disease in HIV-infected homosexual males has been observed. Winkler et al. have named these lesions HIV-associated gingivitis (HIV-G) and HIV-associated periodontitis (HIV-P). Unlike conventional periodontal disease this does not respond effectively to standard periodontal therapy. In addition, a rapid progression from mild to marked periodontitis has been observed in a few months.

Clinical Features-A consistent finding among HIV-infected individuals is the presence of periodontal lesions which range from mild but distinctive gingivitis to a severe and rapidly progressive periodontitis. HIV-G is defined as lesions, confined to the soft tissues, which show a distinct and characteristic erythema of the free gingiva, attached gingiva and alveolar mucosa. HIV-P is defined as sites with the signs described for HIV-G and, in addition, extensive soft-tissue necrosis and severe loss of periodontal attachment. In HIV-P lesions more than 90% attachment loss may be seen in some teeth in as little as 3 to 6 months, resulting in exodontia. Soft-tissue cratering, interproximal necrosis and ulceration are seen in direct relationship to the regions of bone loss. Areas affected by HIV-P do not show deep pocket formation. This is in direct contrast to chronic inflammatory periodontal diseases where the loss of attachment precedes the loss of overlying periodontal tissues and results in the formation of pockets. Another clinical feature of HIV-P is severe pain that is often described as being located in the jaw bones rather than in the gums.

ORGAN TRANSPLANTATION PROCEDURES

Increasingly large numbers of children are receiving kidney and liver transplants as the only method of treating end-stage organ disease and dysfunction. A major risk associated with this form of therapy is the necessity for lifetime immunosuppressive treatment to prevent rejection of the transplanted organ. Transplant patients are conditioned with immunosuppressive agents such as cyclosporine, prednisone, azathioprine or antilymphocytic monoclonal antibodies. These monoclonal antibodies are usually used for acute rejection episodes.

Patients who have undergone organ transplants frequently exhibit various oral problems as side effects of the immunosuppressant and antihypertensive agents they have to take on a daily basis. The conditions encountered include severe gingival hyperplasia caused by cyclosporine and/or calcium channel blocker type antihypertensives such as nifedipine or verapamil. The various immunosuppressant drugs such as prednisone and azathioprine may decrease white blood cell and platelet populations with resultant infections and disorders of hemostasis. Yet another problem for the post-transplant patient is the risk of increased incidence of lymphoma

and squamous cell carcinoma of the lip and skin that have been found to accompany excessive immunosuppressive therapy.

To sum up, modern day medicine is making incredibly rapid advances which are opening up a whole new world of conditions that face the dental practitioner. This presentation has been a brief attempt to illustrate some of these problems.