HIV 感染者に生じた口腔病変の検討

—CD 4 陽性リンパ球数に基づいた臨床ステージと口腔病変との関連—

上海道範昭・森本佳成・山本一彦
杉浦 勉・遠藤武弘・杉村正仁

Clinical study of oral manifestations in patients with HIV infection

—Relationship of clinical stage based on CD 4⁺ cell counts with oral manifestations—

Noriaki KAMIKAI DOU・Yoshinari MORIMOTO・Kazuhiko YAMAMOTO

Tsutomu SUGIURA・Takehiro ENDOH・Masahito SUGIMURA

Abstract: Oral manifestations associated with HIV infection are highly predictive markers of severe immunosuppressive status and disease progression. In this report, the oral manifestations of 21 HIV-infected individuals, including 15 AIDS patients are described. Most of the patients (95.2%) had hemophilia. Only one (4.8%) was infected by heterosexual contact. The oral lesions were oral candidiasis (66.7%), herpes simplex virus lesions (28.6%), hairy leukoplakia (19.1%), and HIV-related periodontal disease (4.8%). The oral lesions were clinically similar to those reported in HIV infection in other countries. This study showed that all oral lesions associated with HIV infection increased in frequency when the CD 4⁺ lymphocyte count fell below 500 cells/mm³.

Key words: HIV infection (HIV 感染), oral manifestation (口腔病変), clinical study (臨床的検討)

緒 言

ヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus; HIV) 感染に伴う口腔病変は、免疫不全状態の進行と関連し、その病期決定において重要な指標と考えられている。現在日本における HIV 感染者は1997年10月現在4,232人 (うち外国人1,168人) であり、AIDS 患者は1,705人 (うち外国人283人) (1997. 11. 25厚生省エイズ動向委員会発表) と報告されており、増加の一途をたどっている。したがって、われわれ歯科医師は、HIV 感染者の口腔管理を行うことはもとより、関連する口腔病変の診断、治療を行うことが要求されてきているが、本邦において口腔病変に関する臨床的検討についての報告はほとんどみられない。われわれは、今回現在口腔管理を行っている HIV 感染者の口腔病変の発生頻度および CD 4 陽性細胞数と発症時期との関連性を検討したので報告する。

研究対象および方法

対象は、奈良県立医科大学付属病院口腔外科におい

て HIV 感染者の診療を開始した1994年10月から1997年9月までに受診した HIV 感染者21名である。これらに対し、性別・年齢・感染の原因などの患者背景および免疫学的所見、全身の合併症、口腔病変の発生率等について検討した。患者21名の内訳は血液製剤による感染者20名 (血友病 A : 16名, 血友病 B : 4名), 異性間性的接触による感染者1名であった。このうち15名 (71.4%) は初診時すでに AIDS を発症していた。全身の合併症は内科・小児科医による診断を参考とし、1994年10月以前の口腔病変についてはカルテ記載に基づき検討した。口腔病変の診断は EC-Clearing criteria (1993)¹⁾ に準じておこなった。

結 果

当科の HIV 感染者は全例男性で、平均年齢は33.1歳であった (Table 1)。免疫学的には、CD 4 陽性細胞数が平均244/mm³, CD 4/CD 8 比が0.35であり、1993年の CDC 分類では A 1, B 1 が各1例, B 2, B 3 が各4例, C 2 が2例, C 3 が9例であった。

HIV 感染症に関連した合併症は、口腔カンジダ症が21例中14例 (66.7%) ともっとも多く、ついでカリニ肺炎8例 (38.1%), 帯状疱疹7例 (33.3%) であった (Table 2)。口腔病変としては口腔カンジダ症に次いで口唇ヘルペスが6例 (28.6%), 毛状白板症が4例

奈良県立医科大学口腔外科学講座

(主任: 杉村正仁教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University (Chief: Prof. Masahito Sugimura)

受付日: 平成10年1月7日

(19.1%), 帯状歯肉紅斑が1例(4.8%)に認められた。これらの口腔病変の発現頻度と口腔病変発現時のCD4細胞数に基づいた臨床ステージとの関係について検討した (Table 3)。CD4陽性細胞数が500/mm³以上のグループをGrade I, 499-200/mm³の範囲にあるものをGrade II, 200/mm³以下のものをGrade IIIと分類した。Grade I 2例(9.5%)には口腔病変はみられず, Grade II 6例(28.6%) 中口腔カンジダ症が5例(83.3%), 口唇ヘルペスが3例(50.0%), 舌毛状白板症が2例(33.3%), 帯状歯肉紅斑が1例(16.7%)に見られた。Grade III 13例(61.9%) 中口腔カンジダ症が9例(69.2%), 舌毛状白板症が2例(15.4%), 口唇ヘルペスが3例(23.1%)であった。

考 察

・ HIV 関連口腔病変について
現在40種類以上の HIV 関連口腔病変が報告¹⁾ され

Table 1 Clinical characteristics at baseline (first visit)

		patients (%)
Gender	Male	21 (100)
Age (yr)	Mean±SD	33.1±11.1
Source of infection		
Heterosexual		1 (4.8)
Transfusion of blood products		20 (95.2)
CD4 + T lymphocytes (/mm ³)	Mean	244
CD4 + /CD8 + ratio	Mean	0.35
1993 CDC Revised classification System for HIV infection		
A 1		1 (4.8)
B 1		1 (4.8)
B 2		4 (19.0)
B 3		4 (19.0)
C 2		2 (9.5)
C 3		9 (42.9)
CD4 + count	CD4 + %	Clinical category*
		A B C
≥ 500/mm ³	≥ 29	A 1 B 1 C 1
200-499/mm ³	14-28	A 2 B 2 C 2
< 200/mm ³	< 14	A 3 B 3 C 3

*A = asymptomatic; B = symptomatic, not (A) or (B); C = AIDS

ているが、これらの口腔病変の出現したグループは口腔病変の出現しなかったグループに比して、早期にAIDSに進展するという報告²⁻⁴⁾ もあり、AIDS発症の指標になるとされている。WHO および EC-Clearing house ではこれらの疾患をその関連性の強さにより Group 1, 2, 3 に分類しており、口腔カンジダ症(紅斑性, 偽膜性), 毛状白板症, カボジ肉腫, Non-Hodgkin リンパ腫, HIV 関連歯周疾患(帯状歯肉紅斑, 壊死性潰瘍性歯肉炎・歯周炎)の5つが HIV 感染と強く関係するものとして Group 1 に分類され

Table 2 Prevalence of clinical manifestation of HIV infection

Clinical lesion	Patients	%
Oral candidiasis*	14	66.7
Pneumocystis carinii pneumonia	8	38.1
Herpes zoster	7	33.3
Herpes labialis*	6	28.6
Cytomegalovirus retinitis	6	28.6
Esophageal candidiasis	5	23.8
Hairy leukoplakia*	4	19.1
Mycobacterium infection	2	9.5
HIV encephalopathy	1	4.8
CNS toxoplasmosis	1	4.8
Liner gingival erythema*	1	4.8
Wasting syndrome	1	4.8
Cryptococcus meningitis	1	4.8
Without HIV-related disease	5	23.8

* : oral manifestation associated with HIV infection

Table 3 Oral lesions as related to CD4 + count

Oral lesions	Grade I (n=2)		Grade II (n=6)		Grade III (n=13)	
	Number	%	Number	%	Number	%
Candidiasis	—	—	5	83.3	9	69.2
Herpes simplex virus	—	—	3	50.0	3	23.1
Hairy leukoplakia	—	—	2	33.3	2	15.4
Liner gingival erythema	—	—	1	16.7	0	0

Grade I : ≥500 CD4 cells/mm³ (n = 2, 9.5%), Grade II : 499-200 CD4 cells/mm³ (n = 6, 28.6%), Grade III : <200 CD4 cells/mm³ (n=13, 61.9%)

Table 4 Comparision of frequency (%) of oral lesions strongly associated with HIV infection in different studies

Authors (year)	No. of patients (hemophiliacs)	Country	Candidiasis	Hairy leukoplakia	Periodontal disease	Kaposi's sarcoma	Non-Hodgkin lymphoma
Porter ⁵⁾ et al. (1989)	44 (9)	England	36	16	23	2	—
Schulten ⁶⁾ et al. (1989)	75 (—)	Netherlands	52	16	16	4	—
Barone ⁷⁾ et al. (1990)	217 (6)	Italy	31	19	—	3	—
Moniaci ⁸⁾ et al. (1990)	737 (—)	Italy	23.7	9.9	0.7	1.7	—
Ramirez ⁹⁾ et al. (1990)	125 (—)	Mexico	51.2	43.2	—	3.2	—
Laskaris ¹⁰⁾ et al. (1992)	160 (3)	Greece	61	24	34.3	12	2
Glick ¹¹⁾ et al. (1994)	454	USA	54.2	17.0	9.0	6.8	—
Ceballos ¹²⁾ et al. (1996)	396 (5)	Spain	65.7	16.2	78.3	2.3	1
Present study (1998)	21 (20)	Japan	66.7	19.1	4.8	0	0

ている。AIDS 発症者を含めた HIV 感染者における、これら Group 1 に属する疾患の発生頻度について当科と諸外国の報告⁵⁻¹²⁾を検討したのが Table 4 である。

口腔カンジダ症は HIV 感染者の初期および進行した免疫抑制状態に現れることが多く、Glick ら⁵⁾は口腔カンジダを併発している HIV 感染者の70%が CD 4 陽性細胞数が $200/\text{mm}^3$ 以下であったと報告している。HIV 感染者の23.7-65.7%⁵⁻¹²⁾に認められており、当科においても66.7%にその発現をみている。Table 3 に示す様に、Grade II で83.3%に発症をみており、AIDS 発症早期から高頻度でみられる代表的な病変と言える。本疾患は放置することで上気道、食道へ進展し、致死的となるため、早期発見・早期治療が必要である。

口腔毛状白板症は HIV 感染者の9.9-43.2%⁵⁻¹²⁾に認められ、当科では19.1%の感染者にみられた。Epstein-Barr ウイルスの再活性化によるものとされ^{2, 3)}、本研究では、Grade II で33.3%、Grade III で15.4%に発症した。一般に、CD 4 細胞数が $300/\text{mm}^3$ 以下に減少した時期にあらわれることが多く、本症を伴う HIV 感染者は伴わないものよりも早期に AIDS の末期症状へ移行するという報告^{2, 3)}がある。確定診断には組織学的に EB ウイルスの存在を証明することが必要となるが、本疾患は症状がないかぎり、積極的な治療はおこなっていない。

HIV 関連歯周病とは通常の歯周病と比べて、治療に対して抵抗性であり、急速に潰瘍形成や骨破壊にいたる病変で、帯状歯肉紅斑、壊死性潰瘍性歯肉炎・歯周炎がある。本研究では Grade II に帯状歯肉紅斑が1例みられたのみであった。本疾患は HIV 関連歯周炎に先行し、通常の治療に反応しにくい病変とされており、当科で見られた症例においても歯周治療を行ったが難治性であった。

結 語

今回われわれは当科を受診した HIV 感染者21名の口腔病変について検討し、以下の結果を得た。

1. 感染者の大部分 (95.2%) は血友病患者であり、初診時に15名 (71.4%) が、AIDS を発症していた。

2. CDC 分類 (1993年) では A 1, B 1 が各1例, B 2, B 3 が各4例, C 2 が2例, C 3 が9例であった。

3. HIV 感染症に関連した口腔領域の合併症としては、口腔カンジダ症が14例 (66.7%) と最も多く、次いで口唇ヘルペスが6例 (28.6%)、毛状白板症が4例 (19.1%)、帯状歯肉紅斑1例 (4.8%) であった。

4. CD 4 陽性細胞数が $500/\text{mm}^3$ 以上の Grade I には口腔病変はみられず、Grade II ($499-200/\text{mm}^3$) および Grade III ($200/\text{mm}^3$ 以下) では高頻度で口腔カンジダ症、口唇ヘルペス、毛状白板症などの口腔病変の発現を認めた。

本論文の要旨は第7回日本口腔粘膜学会 (平成9年6月栃木) にて報告した。

参 考 文 献

- 1) Williams, D.M.: EC-Clearing house on oral problems related to HIV infection and WHO Collaborating Center on oral manifestations of the immunodeficiency virus. Revised classification of oral lesions associated with HIV infection. *J Oral Pathol Med* 22: 289-291 1993.
- 2) Husak, R., Garbe, C., et al.: Oral hairy leukoplakia in 71 HIV-seropositive patients: Clinical symptoms, relation to immunologic status, and prognostic significance. *J Am Acad Dermatol* 35: 928-934 1996.
- 3) Ravin, A., Ficarra, G., et al.: Relationship of circulating CD 4⁺ T-lymphocytes and p24 antigenemia to the risk of developing AIDS in HIV-infected subjects with oral hairy leukoplakia. *J Oral Pathol Med* 25: 108-111 1996.
- 4) Ramirez-Amador, V.A., Esquivel-Pedraza, L., et al.: Prognostic value of oral candidiasis and hairy leukoplakia in 111 Mexican HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 25: 206-211 1996.
- 5) Porter, S.L., Luker, J., et al.: Orofacial manifestations of a group of British patients infected with HIV-1. *J Oral Pathol Med* 18: 47-48 1989.
- 6) Schulten, E.A.M., Ten, Kate, R.W., et al.: Oral manifestation of HIV infection in 75 Dutch patients. *J Oral Pathol Med* 18: 42-46 1989.
- 7) Barone, R., Ficarra, G., et al.: Prevalence of oral lesions among HIV-infected intravenous drug abusers and other risk groups. *J Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 69: 169-173 1990.
- 8) Moniaci, D., Greco, D., et al.: Epidemiology, clinical features and prognostic value of HIV related oral lesions. *J Oral Pathol Med* 19: 477-481 1990.
- 9) Ramirez, V., Gonzalez, A., et al.: Oral lesions in Mexican HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 19: 482-485 1990.
- 10) Laskaris, G., Hadjivassiliou, M., et al.: Oral sign and symptoms in 160 Greek HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 21: 120-123 1992.
- 11) Glick, M., Muzyka, B.C., et al.: Oral manifestations associated with HIV-related disease as markers for immune suppression and AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 77: 344-349 1994.
- 12) Ceballos-Salobrena, A., Aguirre-Urizar, J.M., et al.: Oral manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in a Spanish population. *J oral Pathol Med* 25: 523-526 1996.