

# 從實證醫學探討 Levamisole 用於復發性口瘡性潰瘍之適應症

## Application of Levamisole in Recurrent Aphthous Ulcer: An Evidence-based Analysis

章浩宏<sup>1</sup> 韓良俊<sup>2</sup> 楊培銘<sup>3</sup> 謝博生<sup>4</sup>

臺大醫院牙科部<sup>1</sup> 台灣大學醫學院牙醫學系<sup>2</sup> 台大醫院北護分院<sup>3</sup>  
行政院衛生署全民健康保險爭議審議委員會<sup>4</sup>

### 案情摘要

個案為 66 歲男性，於 93 年 12 月 20 日至門診就醫，經醫師診斷為口瘡並開立 Levamisole 50mg/tab (pc)1 # tid 及 Dexamethasone Oint (plastibase)bid 使用，健保局初核以「220D 處方用藥/治療缺乏積極療效」為由，不同意給付 Levamisole 50mg/tab (pc)1 # tid 之費用，申請人不服，認為「該病患為口腔黏膜復發性潰瘍，Levamisole 原為驅蟲劑，但短期高劑量服用，則有免疫調節之功能，使用 levamisole 治療口腔潰瘍，在相關醫療文獻報告已有非常好的療效，同時又不會有長期服用類固醇之副作用，是目前最好的口服藥物」為由，向健保局提出複核；健保局則以「此藥為利用 T-cell 及 macrophage (MP)來抵抗抗原，對於 ulcer 無積極療效」為由，仍不予補付。申請人以申復之理由且檢附 Lu SY, Chen WJ, Eng HL: Response to levamisole and low-dose prednisolone in 41 patients with chronic oral ulcers: a 3-year open clinical trial and follow-up study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1998 86(4):438-45.一文為說明佐證，向爭審會提請審議。

### 審定結果

申請審議駁回。

### 審定理由

查所檢附病歷及相關資料，並無法支持給付所請費用之適當理由，健保局原核定爰予維持。

### 現行健保規範

查行政院衛生署藥品許可證之衛署藥輸字第 005827 號，該藥品之適應症為蛔蟲病和鉤蟲病[1]。

### 實證醫學探討

一. 有關復發性口瘡性潰瘍(Recurrent Aphthous Ulcer, RAU)的背景知識

依據 Graykowski 等學者之研究，復發性口瘡性潰瘍(Recurrent Aphthous Ulcer, RAU)的被定義為一種未知病因的炎性反應狀態，在臨床上之表現為復發性的疼痛，單一或多處的黏膜潰瘍病變[2]。復發性口瘡性潰瘍為一常見但仍未被充份明瞭的黏膜病變。他們在不同的年齡層、種族、地理區域的男人和女人中發生[3]。估計在每5個人中，至少有1人曾經被口瘡性潰瘍所困擾。亦有學者估計在20%人口，終其一生將發生RAU[4]。RAU是小孩中最常見發生口腔潰瘍的情況[5]。依據RAU的流行率在口腔檢查(平均時間點流行率)在已開發國家中的小孩其發生率大約是1%，但若追溯其

過去病史則有40%的小孩，在十五歲或更小年齡時，至少會發生一次RAU (研究中顯示多在五歲以前即發生過潰瘍，並隨著年齡增加而增加發作的比例)[6,7]。一般而言，女性發作之比率較高[3]。進一步研究顯示RAU發生頻率在具高社經地位之小孩或成人中更高[8,9]。在有關RAU的橫斷式的研究中顯示，大約在2%瑞典成人中可以發現RAU。RAU的累積盛行率，在不同研究中，端視不同的研究群體而定，由從5%到66%不等[10,11]。在阿拉伯的貝都因區，其RAU的發生率相對於RAU發生率較高的西方國家而言，可以說是相當罕見的。就RAU在年齡發生方面的高峰而言，大約在二十歲左右年齡層的病患身上達到高峰，特別是發生在高社經背景的學生身上[11-13]。

臨床上可依據潰瘍大小和數目，將其分類為小型(minor)，大型(major)及疱疹型(herpetiform)等三類。

就相關的文獻回顧指出局部創傷、壓力、食物的攝取，藥物，荷爾蒙的變化、維生素和及微量元素的缺乏可以加重其狀況的發生[3]。早期研究十分強調RAU與包括焦慮、鎮壓敵意，與工作相關或其它壓力等各種心理的因素之關連性[11,14-16]。惟有一些其他的相關研究並未能顯示焦慮、憂鬱與RAU之間有任何關係[17,18]。在較近期的研究中[19]，在以想像及放鬆技術作為治療方法的研究群，發現其中RAU的病患之口腔潰瘍發生率有明顯減少的趨勢。雖然目前許多的研究並不能完全證實壓力可以引起RAU，但一般認為壓力在加重RAU的病程上，確實扮演了相當重要的角色[3]。此外，某些局部創傷的因子可以引起口腔黏膜潰瘍，例如、牙科局部麻醉的注射，鋒利的食物，清潔牙齒和接受牙科的治療等，惟這些過程詳細誘發RAU過程並不清楚[20,21]。相關的研究則顯示某些局部和全身的狀態、遺傳、免疫和微生物等因素與復發性口瘡性的潰瘍的病理機轉均有關連[3]。就家族遺傳的關係來看，在Sircus的研究中顯示，RAU可能有一個家族的基礎。超過40%病人的可能合併有家族成員亦發生RAU既往歷[22]。就RAU和在遺傳學方面的關連性，在許多有關人類的白血球抗原(HLA)與RAU之關連性研究中被詳細評估了。在猶太人中可發現RAU的患者，其

HLA2[23]，B12[24]，[25]，B51 and Cw7[26]出現頻率有增加的趨勢，而在中國人中可發現RAU的患者，其DRw9[27]出現頻率有增加的趨勢，在西西里島地區的RAU的患者，其DR7及MT3[28]出現頻率有增加的趨勢，而希臘地區的RAU的患者，其DR5[29]出現頻率有增加的趨勢，而土耳其地區的RAU的患者，其DR4[30]出現頻率有增加的趨勢。上述的文獻顯示，RAU至少在某些病人中，仍有一個遺傳的基礎。RAU有時也會被認為與荷爾蒙的變化有關，惟這些相關的研究有時是相互衝突結果並不一致[31]。有研究發現，RAU的潰瘍發作與生理周期中月經之起始或排卵期有關，而在懷孕期間，則RAU的潰瘍發作則不復見[32][33]。相關研究亦顯示某些食物過敏，也可以造成病人RAU潰瘍發作[34]，就食物種類之討論而言，Wray et al指出牛奶[35]，Hay 等提出巧克力[36]，Wright et al 提出乳酪中某些食物添加劑[37]，可以造成病人RAU潰瘍發作；但也有些研究未能證實RAU和三個特別的食物之間的重要的關係(番茄，草莓和胡桃)[38]。一般而言，藥物引起RAU的例子較為罕見，某些非類固醇抗炎性的藥物(NSAIDs，例如propionic acid，phenylacetic acid和diclofenac)可以產生類似RAU的口腔潰瘍[39]；部份研究指出大約20%RAU的病人，發現其體內如：鐵，維生素B12和葉酸的缺乏等之Haematinic 元素較為缺乏。惟相關的文獻出現研究結果之差異極大，並不一致，可能源於受測者RAU具多重因子或不同遺傳的背景及飲食習慣的差別[40-43]。Merchant的研究強調微量元素的缺乏可以導致RAU的發生，而鋅硫酸鹽的補充可以改進口瘡性潰瘍的發作[44]，惟在較後期的研究中並沒有獲得類似的研究結果[45,46]。迄今為止仍缺乏研究證據顯示RAU和其他微量元素缺乏之關係[3,44-46]。

雖然不同的病因及機轉可能在復發性口瘡性潰瘍病因機轉上有所影響；但是疼痛、復發及具自限性的上皮破壞似乎此疾病是最終的結果；迄今亦並無任何單項主要的原因被確認；亦即RAU之病因仍未明，故其診斷仍主要是以病史和臨床的發現為主，並無實驗室之方法作為確認診斷之依據[3]。此外，也由於原因未明，截至目前為止沒有可以完全根治RAU的療法，現今可行的治療方式只能降

低潰瘍發生的頻率或損害的嚴重性[3]。治療的首要目標為RAU 潰瘍發作期間的痛苦解除，減少潰瘍發作的期間及和恢復口腔的功能。次要目標包括對發作頻率的降低和緩解期的維持[47]。其實大多數RAU的病人並不需要治療，因為疾病本質尚屬溫和且具自限性[3]。

一般而言，隨著良好的口腔衛生習慣及正確的牙膏使用(不使用含刺激成份如含lauryl sulfate之牙膏，)應可適度降低疼痛；但若病患發生同一月內多次發作，或發生嚴重劇烈疼痛造成病人進食的困難，適當的藥物療法則應予以考慮。但由於RAU確實的本質仍然不明朗，目前並沒有完全有效的療法可與以根治的。目前的治療的主要的目標是：經由疼痛症狀的減輕，將RAU持續影響時間的縮減，並使病患能充分的進食；對潰瘍發生極為頻繁或甚或持續的案例，儘可能做到降低其復發率[48]。(雖然復發性口瘡性潰瘍可能是某些全身疾病，如coeliac 症的表現，或是Behcet症的臨床表徵之一，惟大多數的情況，復發性口瘡性潰瘍並不會有其他身體系統被影響。雖然如此，在為RAU病患進行治療之前，仍應該謹慎地先排除導致潰瘍發作之其他營養缺乏或過敏的疾病，甚至臨床醫師對於年齡較長的病人中應該考量RAU之突然嚴重發作或為某些全身性疾病的初期徵兆[3,47]。依其臨床理學檢視及病史之評析之外，亦可考慮血液學方面；如全血球之血液計數(CBC)，血漿中ferritin，葉酸和 B 維生素的量之檢測[3]。

就治療而言，傳統方式主要以類固醇(Glucocorticoids)和抗菌藥物之療法為主。這些藥物常以局部塗抹、漱口水或和口服等方式加以投與。除上述藥物投與外，也應勸告病患保持良好之日常口腔衛生保健，避免過度服用刺激物，例如：過酸的食物、辛辣和鹹味的食物和過度的酒精性飲料。對於極度疼痛的病患，局部表面麻醉藥例如 2%的lidocain HCl 凝膠(Xylocain, Astra )亦可予以使用而減輕病患疼痛[48]。局部類固醇(Glucocorticoids)和抗菌療法藥物投與，仍被視為是對RAU 的治療的首選。多數的情況下，局部藥物投與的方式是經濟，有效和安全的。就局部藥物治療，其治療RAU 的主要目標，包括對潰瘍痛苦和期間的減少，或是潰瘍發作頻率的降低及延緩再發作的時間。美國口

腔內科醫學會(American Association of Oral Medicine; AAOM) 建議下述的藥物治療可作為局部藥物治療的選項，包括局部類固醇、抗菌劑、麻醉劑、抗組織胺、和抗發炎藥物[47]。惟針對上述AAOM 所列之藥物用於口瘡性潰瘍者，僅有類固醇製劑證據具充分設計好的臨床試驗被完整評估且具一致的結果[49]。在其他相關有限的研究中beclomethason 噴劑[50-52]有縮短潰瘍發作期間和減少痛苦的情況。另一方面，部份研究指出chlorhexidine 漱口水可以使小型 RAU 之發生數或嚴重程度減少[54,56]，但對大型 RAU 則缺乏嚴謹控制的相關研究以說明其相關性[47,53,55]。考量用於黏膜表面的藥物將不可避免去被摩擦或洗去，為獲得有效的藥物覆蓋於潰瘍處以確保最大的效果，病人應該被指導要輕拭潰瘍的表面，使其變乾後，再套用少量凝膠體於其上，同時避免於塗抹後 30 分鐘內吃東西或喝酒。此過程於每日重覆三或四次將可確保較為有效之療效[3]。

對於較為嚴重或經常復發的潰瘍，RAU的局部治療可能不足。在這些情形中，全身性藥物的投與予則經常被考慮運用。儘管許多藥在這幾年來都被嘗試，口服類固醇prednisone 仍是目前最普遍被使用的[57]。其用法可搭配適當的局部凝膠或漱口水加以使用。全身性藥物的投與口服類固醇prednisone 療法常應用於較為嚴重的RAU病人，其劑量始於1.0 mg/kg，每日乙次，而在一至二周後逐步降低劑[57]。因為長期的類固醇prednisone使用會導致使用攜帶包括壓抑，高血糖症，滿月臉和下腦丘腦垂體腎上腺軸抑制等副作用的風險，其使用應該只限於短期的藥物投與[58,59]。若將Prednisone 與免抑制疫力的另一藥物，azathioprine 合併使用，可以有效的減少prednisone 治療的劑量。azathioprine 亦存在潛在嚴重的副作用包括血小板減少症，白血球減少症，繼發性感染，貧血，噁心，嘔吐，厭食，腹瀉等[57,58]。Levamisole 為免疫調節藥物，某些研究顯示其可以改進RAU病人中的症狀。包括顯著地減少疼痛的強度及潰瘍發生的數目，潰瘍發生的持續時間。在某些研究中也顯示多數病人對Levamisole 有不錯的耐受性。蓋使用Levamisole之副作用多屬溫和及少見，包括皮疹，噁心，腹部的絞痛，味覺改變，禿頭症，關節痛

表一：Levamisole 的藥物投與方式與病患自行表達其改善程度

文獻	人數	藥物投與方式	完全緩解率 %	部份緩解率 %	潰瘍發作期間 (天數)	病人自訴改 善程度(%)
61	71	150mg/day*3 days every 2 weeks for 4 month	Lev=19, PC=10 (p<0.05)	NA	NA	Lev=65 PC=33 (p<0.05)
	20	150mg/day*3 days every 2 weeks for 2 month, then 50mg tid*3 days every 2 weeks if ulcer present	Lev=10 PC=0 (p<0.05)	NA	NA	Lev>PC (p<0.001)
62	48	150mg/day*3 days every weeks at first sign of ulcer	NA	NA	Lev=7 PC=6	Lev=65 PC=28 (p<0.05)
63	20	150mg/day*3 days every 2 weeks	NA	NA	Lev=8.43 PC=7.4 (p>0.05)	Lev=90 PC=30
64	33	150mg/day*3 days every weeks at first sign of ulcer	NA	NA	Lev=8.0 PC=5.9	Lev=55 PC=38 (p<0.05)
65	18	50mg tid*3 days every 2 weeks if ulcer present	Lev=30 PC=0	NA	Lev=4 PC=8 (p<0.05)	Lev=66 PC=11
66	47	150mg/day*2 days every weeks at first sign of ulcer	Lev=13 PC=NA	NA	NA	NA
67	33	150mg/day*1 or 2 days/wk	Lev=19, PC=10 (p<0.05)	NA	Lev=0 PC=8.5 (p<0.05)	NA
68	57	150mg/day*3 days every 2 weeks	Lev=10 PC=0 (p<0.05)	NA	Lev=6.07 PC=8.62 (p<0.05)	NA
	42	150mg/day*3 days every 2 weeks	NA	NA	Lev=10.3 PC=17.4 (p<0.05)	NA
69	65	150mg/day*3 days every 2 weeks	NA	NA	NA	Lev=19/34 PC=5/31 (p<0.004)

NA : Not available Lev:Levamisole 之使用組 PC Placebo 安慰劑使用組

arthralgia, 和類流感的綜合病症。罕見的例子可以導致 agranulocytosis [60]。在療法上另一種被考慮的藥物是Thalidomide, 其遠在1957年被作為鎮靜劑引入歐洲市場, 但很快因為其致畸性而變得聲名狼藉。在1980年, 當其被成功地被用於治療erythema nodosum leprosum後, 其藥物使用的範疇又重新被思考[47]。Thalidomide可以壓抑各種的cytokines 的產生(例如腫瘤壞疽因子)。在HIV陽性的病人身上, 使用Thalidomide對 RAU之治療被徹底地研究。結果顯示在每天200mg Thalidomide維持4個星期的治療後, 其效果有顯著的進步, 包括可使疼痛

減少, 提高病患進食的能力。然而, 在研究中20%的病人, 必須減少劑量甚或終止治療因為毒性(皮疹, 疲勞, 周邊神經病變neuropathy)。而其他免疫調節藥物(immunomodulating)的及消炎藥[57], 包括colchicine、黃孢黴素、pentoxifylline、azelastine 和 dapsone 在對RAU 的治療上或顯示了一些效果。然而, 大部分這些藥物仍需更多的研究以確定在針對RAU治療時所扮演的角色[3,47,57]。

二. Levamisole 用於口瘡性潰瘍(RAU)之原理及臨床研究

Levamisole為一種驅蟲藥, 但具廣泛性的免疫

調節效果，可以做為某些疾病的單一療法或與其他藥物治療方式之合併療法[60]。因為其免疫調節的效果，levamisole 在許多的疾病中被使用，雖有些成功，但有些情況下則並不很成功。在皮膚疾病中 levamisole 成功地應用於在包括寄生蟲，病毒和細菌等所引起不同感染症的治療中，包括麻瘋病、膠原質脈管的疾病，炎性皮膚疾病和不同原因引起具免疫功能缺損之小孩[60]。levamisole 也被廣泛地應用於其他藥物的組合中，使用應用於其他皮膚疾患，如與prednisolone合併使用以治療扁平苔癬Lichen planus，多發性紅斑erythema multiforme及口瘡性潰瘍，其原理係由於Levamisole具免疫調節劑的功能可正常化CD4+ cell/CD8+ 之細胞比率，由於某些研究指出T 助手細胞(CD4+ 細胞)之增加及T 遏抑制細胞(CD8+ 細胞)之數目降低時將扮隨著RAU 在疾病的惡化，又若T 助手細胞(CD4+ 細胞)及T 遏抑制細胞(CD8+ 細胞)回復正常時亦伴隨疾病的緩解。因此推論其對於改進RAU 的病患之臨床症狀或有所裨益[47]。

### 三. 有關 Levamisole 在口瘡性潰瘍 RAU 之實證醫學證據

為進一步以實證醫學之方法確認回顧 Levamisole 在口瘡性潰瘍 RAU 之使用情況，其方法為由MEDLINE 查尋(1966 年至目前為止有關以 Levamisole 治療口瘡性(aphthous)潰瘍和(Ulcer)口瘡性 口腔炎 aphthous stomatitis)之相關論文計 487 篇，其中符合良好控制之隨機臨床研究論文，而具實證醫學證據分類等級第一級者計有九篇[61-69]，其結果如表所列舉(表一)。在這九篇研究中，有三篇研究對其中 RAU 病患進行了較詳細的分類[61,62,66]。由這三篇文獻中所研究之病患有 68%之患者是屬於 minor RAU。其餘的研究則未針對病患 RAU 之病情進行詳細分類，但其研究中所涵蓋之病患每月至少要有一次 RAU 發作之情況。在其中三個臨床試驗中[62,64,67]，受測者有被嚴格要求不得同時使用其他的藥物。而 Levamisole 的用法在不同的研究中略有差異，有些是出現潰瘍即行投藥，有些則是自治療日起每一周或兩周預防性的投藥。這些研究觀察期間則從六個星期到超過六個月不等。其中四個研究顯示了在 Levamisole 的使用下，口瘡性潰瘍頻率的減少並且發作期間也

較短，在 levamisole 治療期間，有 43% 病患身上，也減少一半的潰瘍復發率[61,66-68]。雖然 Levamisole 的用法在不同的研究中有差異，有些是出現潰瘍即行投藥，有些則是自治療日起每一周或兩周預防性的投藥，但對於治療效果並無太大差異。總合其中六個研究架構較為接近的研究，於總計 144 名之患者中，於 levamisole 治療期間，有 16 位(11.1%)病患身上完全沒有潰瘍的發生[61-63,65-67]。levamisole 治療後臨床之後續追蹤方面，有三個研究，顯示有 20 名 levamisole 治療過的患者是至少 103 天沒有潰瘍發生且其中有 4 名患者六個月內潰瘍均未發生[61-63]。

惟大多數此類的研究(九篇中的六篇)，均為病患自行表達其改善的程度(如疼痛是否改善)，顯係過於主觀而缺乏可由研究者客觀評估與紀錄之選項，僅在某些研究中，有針對由研究人員進行評估及病患自訴之症狀改善的程度進行比較[64]，結果顯示由研究人員進行評估之結果(如評估時所見潰瘍大小數目及期間等)與病患自訴之症狀改善程度(如疼痛是否減少，潰瘍所引致之不適感等)之結果有差異，可見此類之研究仍存在某些療效評估上之限制[47]。

而就用藥的安全性而言 Levamisole 在大多數的患者中並未引起嚴重之合併症。在[47]在 Barrons RW 文獻回溯研究中顯示以 levamisole 治療的 128 名病人中，僅 2 名病人因出現噁心和似流感的副作用症狀而無法持續接受。其餘接受完整個療程的病人而言，其副作用中最常見的副作用包含味覺改變(21%)和噁心(16%)；而其他副作用，如腹瀉，類流行性感冒的症狀和皮疹等則通常少於 10%。

### 四. 依據現有文獻及相關實證醫學證據說明 Levamisole 在口腔潰瘍之使用指引

根據 Levamisole 效力、費用及安全性考量等，在確認病人之病情為 RAU 時，傳統之局部藥物治療仍應保留為第一個治療的選項。局部類固醇塗抹仍為廣為採用之治療方式，若局部的藥物使用，對於發作頻率的降低和緩解期無太大幫助的患者。全身性的藥物投與則可能被嘗試。若需考慮全身性藥物投與予，口服類固醇可以考慮針對嚴重之病例或大型之 RAU 對局部的藥物反應不佳時之備用療法。而另一類藥物 Thalidomide 或許在治療 RAU

方面是有效的，但由於它的毒性和費用高，應該被使用只作為一個選擇對口服類固醇的替代療法。以 Levamisole 而言，雖然某些研究顯示對小型 RAU 之病患在減少潰瘍頻率和期間具有某些幫助，惟 Levamisole 的相關之研究仍存在某些主客觀資料評估及療效評估上之限制，故將其作為第一線常規或廣泛使用於治療 RAU 病患之證據較為薄弱，此看法與新近由 Jurge et al[70]等人所提出認為 levamisole 目前在臨床上較少用直接於治療 RAU 之觀點相符合。

就而本案例而言，其病歷紀錄為單純之 ulcer，病人於初診就診後逕行開立 Levamisole 與所附文獻之適應症(如天庖瘡、扁平沼癬)之情形亦不相同，其常規使用有爭議。

### 建議

Levamisole 之研究其仍存在某些主客觀資料評估及研究上之限制，故將其作為第一線常規或廣泛使用於治療 RAU 病患之證據較為薄弱。應將其使用規範或臨床指引確定後，作為臨床開立相關藥物之參考。

### 結語

其證據等級多為 1b 或 1c，惟研究年代較為久遠且規模較小，結果亦不完全一致，或仍有值得以進一步較大規模隨機控制的研究，加以確認的空間；但就目前已現有的證據，或可建立相關之臨床指引並函覆各醫療院所，亦即確認病人之病情為 RAU 時，傳統之局部藥物治療仍應保留為第一個治療的選項。局部類固醇塗抹仍為較廣泛採用的治療方式使用；若局部的藥物使用後，對於發作頻率的降低和緩解期無太大幫助之患者。全身性的藥物投與，則可能被嘗試。以 Levamisole 而言，其顯示對 minor RAU 之病患在減少潰瘍頻率和期間具有某些幫助，惟 Levamisole 之研究其仍存在某些主客觀資料評估及研究上之限制，故將其作為第一線常規或廣泛使用於治療 RAU 病患之證據較為薄弱。第一線的醫師宜清楚瞭解並應用於日常的診療中，期能收到最佳療效並減少醫療資源的浪費。

### 致謝

本文之完成承蒙章浩宏醫師、韓良俊醫師及楊培銘醫師撰寫，經本會周燕玉小姐彙整文章內容，邵文逸醫師惠予審稿，謹致謝忱。

### 推薦讀物

1. 行政院衛生署藥品許可證之衛署藥輸字第 005827 號。
2. Graykowski EA, Barile MF, Lee WB, Stanley HR: Recurrent aphthous stomatitis. Clinical, therapeutic, histopathologic, and hypersensitivity aspects. JAMA 1966; 196:129-36.
3. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, et al: Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. Int J Oral Maxillofac Surg 2004; 33: 221-34.
4. Axell T, Henricsson V: The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. Acta Odontol Scand 1985; 43:121-5.
5. Field EA, Brookes V, Tylsley WR: Recurrent aphthous ulceration in children: a review. Int J Pediatric Dent 1992;2:1-10.
6. Millar MF, Garfunkel AA, Ram C, et al: The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Observations on susceptibility. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1980;49:409-12.
7. Peretz B: Major recurrent aphthous stomatitis in an 11 year old girl: case report. J Clin Pediatr Dent 1994; 18:309-11.
8. Crivelli MR, Aguas S, Adler I, et al: Influence of socioeconomic status on oral mucosa lesion prevalence in schoolchildren. Community Dent Oral Epidemiol 1988; 16: 58-60.
9. Ship II: Socio-economic status and recurrent aphthous ulcers. J Am Dent Assoc 1966; 73:120-3.

10. Fahmy MS: Recurrent aphthous ulcers in a mixed Arab community. *Community Dent Oral Epidemiol* 1976;4:160-4.
11. Miller MF, Ship II: A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphthous ulcers in a professional population, 1958–1971. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1977; 43: 532-7.
12. Ship II: Socio-economic status and recurrent aphthous ulcers. *J Am Dent Assoc* 1966: 73: 120-3.
13. Ship II: Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1972: 33: 400-6.
14. Ship II, Morris AW, Durocher RT, et al: Recurrent aphthous ulceration and recurrent herpes labialis in a professional school student population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1960;13:17–29.
15. Ship II, Brightman VJ, Laster LL: The patient with recurrent aphthous ulcers and the patient with herpes labialis: a study of two population samples. *J Am Dent Assoc* 1967;74:645–4.
16. Sircus W, Church R, Kelleher J: Recurrent aphthous ulceration of the mouth: a study of the natural history, aetiology, and treatment. *Quart J Med* 1957;26:235–49.
17. Heft M and Wray D: Anxiety levels in recurrent aphthous stomatitis (RAS) patients. *J Dent Res* 1982;61:264.
18. Ferguson MM, J Carter , P Boyle: An epidemiological study of factors associated with recurrent aphthae in women. *J Oral Pathol Med* 1984;39:212–7.
19. Andrews VH and Hall HR: The effect of relaxation/imagery training on recurrent aphthous stomatitis: a preliminary study. *Psychosom Med* 1990;52:526-35.
20. Ross R, Kutscher AH, Zegarelli EV, et al: Relationship of mechanical trauma to recurrent ulcerative (aphthae) stomatitis. *NY State Dent J* 1958;24:101-2.
21. Wray D, Graykowski EA and Notkins AL, Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous ulceration. *Br Med J* 1981; 283:1569-70.
22. Sircus W, Church R, Kelleher J: Recurrent aphthous ulceration of the mouth: a study of the natural history, aetiology, and treatment. *Quart J Med* 1957: 26: 235-49.
23. ChallacombeJJ, Batchelor JR, Kennedy LA, et al: HLA antigens in recurrent oral ulcerations. *Arch Dermatol* 1977;113:1717-9.
24. Lehner T, KI Welsh, JR Batchelor: The relationship of HLA-B and DR phenotypes to Behçet's syndrome, recurrent oral ulceration and the class of immune complexes. *Immunology* 1982;47:581-7.
25. Malmström M, Salo OP, Fyhrquist F: Immunogenetic markers and immune response in patients with recurrent oral ulceration. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1983;12:23-30.
26. Corone S, Davido A, Corone P: A rare complication of captopril: ulceration of the lingual and jugal mucosa. *Rev Med Interne* 1987;8:73-4.
27. A Sun, RP Hsieh, CT Chu and YC Wu: Strong association of HLA DRw9 in Chinese patients with recurrent oral ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:195-8.
28. G Gallina, V Cumbo, P Messina, et al: MB antigens in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1985;59:364-70.
29. J Burton-Kee E, Mowbray JF, Lehner T: Different cross-reacting circulating immune complexes in Behçets syndrome and recurrent oral ulcers. *J Lab Clin Med* 1981;97:559-67.
30. Özbakir, H Yazici, C Mat, et al: HLA antigens in recurrent oral ulcerations: evidence against a common disease spectrum with Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5:263-5.

31. McCartan, A Sullivan: The association of menstrual cycle, pregnancy, and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: A review and critique. *Obstet Gynecol* 1992;80:455-8.
32. Segal AL, Katcher AH, K Brightman J, et al: Recurrent herpes labialis, recurrent aphthous ulcers, and the menstrual cycle. *J Dent Res* 1974;53:797-803.
33. Boismenu R, WL Havran: Modulation of epithelial cell growth by intraepithelial  $\gamma\delta$  T cells. *Science* 1994;266:1253-5.
34. Thomas HC, Ferguson A, McLennan JG and Mason DK, Food antibodies in oral disease. A study of serum antibodies to food proteins in aphthous ulceration and other oral disease. *J Clin Pathol* 1973;26:371-4.
35. Wray D, Vlagopoulos TP, RP Siraganian: Food allergens and basophil histamine release in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1982;54:388-95.
36. Hay KD, Reade PC: The use of elimination diet in the treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1984;57:504-7.
37. Wright A, Ryan FP, Willingham SE, et al: Food allergy or intolerance in sever recurrent aphthous ulceration of the mouth. *Br Med J* 1986;292:1237-8.
38. Eversole LR, Shopper TP, Chambers DW: Effects of suspected foodstuff challenging agents in the etiology of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1982;54:33-8.
39. Siegel MA, Balciunas BA: Medication can induce severe ulceration. *J Am Dent Assoc* 1991;122:75-7.
40. Field AE, Rotter E, Speechley JA, et al: Clinical and haematological assessment of children with recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 1987;163:19-22.
41. Porter SR, Cassar A, Flint G, et al: Haematological assessment of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Br Society Dent Res* 1986;344.
42. Tyldesley WR: Recurrent oral ulceration and coeliac disease. *Br Dent J* 1981;151:81-3.
43. Wray D, Ferguson MM, Mason DK, et al: Recurrent aphthae: treatment with vitamin B12, folic acid, and iron. *Br Med J* 1975;490-3.
44. Merchant HW, Gangaros LP, Glassman AB, et al: Zinc sulphate supplementation for the treatment of recurring oral ulcers. *South Med J* 1977;70:559-61.
45. Merchant HW, Gangrosa LP, Moore PK, et al: Zinc sulphate as a preventive of recurrent aphthous ulcers. *J Dent Res* 1981; 60A: 609.
46. Wray D: A double-blind trial of systemic zinc sulfate in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1982; 53: 469-72.
47. RW Barrons: Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. *AJHP* 2001; 58:41-53.
48. Casiglia JM: Recurrent aphthous stomatitis: Etiology, diagnosis and treatment. *Gen Dent* 2002;50:157-66.
49. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, et al: Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral M*
50. Browne RM, Fox EC, Anderson RJ: Topical triamcinolone acetone in recurrent aphthous stomatitis. *Lancet* 1968;1:565-8.
51. Merchant HW, Gangarosa LP, Glassman AB, et al: Betamethasone-17-benzoate in the treatment of recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg* 1978;45:870-5.
52. Thompson AC, Nolan A, Lamey J: Minor aphthous oral ulceration: a double-blind cross-over study of beclomethasone dipropionate aerosol spray. *Scott Med J* 1989; 34:531-2.
53. Vincent SD, Lilly GE: Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis.



- Literature review and open clinical trial employing steroids. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992; 74:79-86.
54. Meiller TF, Kutcher MJ, Overholser CD, et al: Effect of an antimicrobial mouthrinse on recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:425-9.
  55. Addy M, Carpenter R, Roberts WR: Management of recurrent aphthous ulceration. A trial of chlorhexidine gel. *Br Dent J* 1976;141:118-20.
  56. Chadwick B, Addy M, Walker DM: Hexitidine mouthrinse in the management of minor aphthous ulceration and as an adjunct to oral hygiene. *Br Dent J* 1991;171:83-6.
  57. Hunter L, Addy M: Chlorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphthous ulceration. A double-blind, placebo controlled cross-over trial. *Br Dent J* 1987; 162:106-10.
  58. Ship JA, EM Ahvez, PA Doerr, et al: Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2002;31:95-112.
  59. Casiglia JM: Recurrent aphthous stomatitis: Etiology, diagnosis and treatment. *Gen Dent* 2002;50:157-66.
  60. HR Santis: Aphthous stomatitis and its management. *Curr Opin Dent* 1991;1:763-8.
  61. Scheinfeld N, Rosenberg JD, Weinberg JM: Levamisole in Dermatology. A Review *Am J Clin Dermatol* 2004;5: 97-104.
  62. De Meyer J, Degraeve M, Clarysse J, et al: Levamisole in aphthous stomatitis: evaluation of three regimens. *Br Med J* 1977;1:671-4.
  63. Olson JA, Silverman S: Double-blind study of levamisole therapy in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol* 1978;7:393-9.
  64. Miller MF, Silvert ME, Laster LL, et al: Effect of levamisole on the incidence and prevalence of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol* 1978;7:387-92.
  65. Drinnan AJ, Fischman SL: Randomized, double-blind study of levamisole in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol* 1978; 7:414-7.
  66. De Cree J, Verhaegen H, De Cock W, et al: A randomized double-blind trial of levamisole in the therapy of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 45:378-84.
  67. Lehner T, Wilton JM, Ivanyi L: Double blind crossover trial of levamisole in recurrent aphthous ulceration. *Lancet* 1976;2:926-9.
  68. Zissis NP, Hatzioti AJ, Antoniadis D, et al: Therapeutic evaluation of levamisole in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Med* 1983;38:161-3.
  69. Gier RE, Georage B, Wilson T: Evaluation of the therapeutic effect of levamisole in treatment of recurrent aphthous ulcer. *J Oral Pathol* 1978; 7:414-7.
  70. Kaplan B, Cardarell C, Pihenll SR: Double blind study of levamisole in aphthous stomatitis. *J Oral Pathol* 1978;7:414-7.
  71. Jurge S, Keffer R, Scully C, et al: Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Disease* 2006;12:1-21.