

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：29-30

課題名：小児がん治療後の歯科合併症に関する研究

主任研究者 (所属施設) 国立成育医療研究センター
(所属・職名 氏名) 感覚器・形態外科部 小児歯科・矯正歯科
専門修練医 金沢 英恵

(研究成果の要約) 小児がんに対する集学的治療の進歩により、成人期を迎える小児がん経験者が着実に増加している。それに伴い、近年、小児がん治療による歯科顔面領域の晩期合併症(以下、歯科合併症)がクローズアップされるようになってきた。そこで、我々は永久歯の歯科合併症の現状を把握するため、当センター小児がんセンターで治療歴のある小児がん経験者76名を対象にパノラマエックス線調査を行った。その結果、永久歯が生える前の5歳以下に治療を開始した小児がん経験者に歯科合併症が高頻度に認められた。特に歯の根が短い(歯根短縮)の割合が高く、小児がん経験者の多くは歯の揺れに悩まされていることがわかった。また、歯根短縮の次に多く認められた歯が極端に小さい(矮小歯)は、審美的な観点から思春期の小児がん経験者にとっては切実な問題となっており、小児がん経験者は小児期に行った治療により様々な歯のトラブルを抱えていることが明らかになった。

小児がん経験者には通常の歯科治療とは異なる対応が求められる。しかし、歯科合併症教育については確立されたものはなく、今なお歯科合併症の知識が少ない歯科医師が多数存在する。そのため、最終年度は今までの研究結果を踏まえ、小児がん経験者のADLをさらに向上すべく専門医による検討会(以下、歯科合併症検討会)グループを立ち上げた。今後の研究課題として歯科合併症に対する治療方針を加え、さらなる検討を重ねていきたいと考えている。

歯科は2018年度より小児がんセンター血液腫瘍科長期フォローアップ外来主催のセッションに参加し、のべ44名の唾液から“虫歯”になりやすさ調査を行った。その結果、従来の報告通り、小児がん治療後は唾液量が減り、虫歯のリスクが高まることがわかった。今後も本活動を継続し、小児がん経験者に自分の歯を見つめ直していただくとともに、今ある歯を最大限に活用してもらうよう、歯科への定期受診を勧めていきたい。

1. 研究目的

歯科合併症には歯の形の異常や歯ができない(以下、歯の欠損)等、多数の報告があるが、全国的に十分な把握ができておらず、客観的な評価項目や患者教育、予防法についても確立されていない。

本研究の目的は、(1)小児がん経験者の歯科合併症の現状を把握するため、当センターの実態調査を行うこと。(2)調査結果をもとに歯科合併症の客観的な評価方法を確立し、全国調査につなげること。(3)虫

歯や歯周病を未然に防ぎ、将来長い間自分の歯で食べることができるようにするため、小児がん経験者に関わるあらゆる人々に対し歯科合併症教育を行うこと。(4)歯科合併症の予防法を検討することである。

2. 研究組織

| 研究者 | 所属施設 |
|-------|---------------|
| 清谷知賀子 | 国立成育医療研究センター |
| 藤浩 | 国立成育医療研究センター |
| 北村正幸 | 国立成育医療研究センター |
| 和田奏絵 | 東京医科歯科大学大学院医歯 |

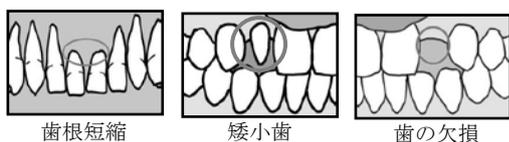
3. 研究成果

(1) 歯科合併症調査

当センター小児がんセンターでの治療歴があり、当科でパノラマエックス線写真を撮影した小児がん経験者の歯科合併症の発生率を調べた。対象は男子 34 名、女子 42 名の合計 76 名である。

診断名とその内訳は急性リンパ性白血病 16 名、神経芽細胞腫 15 名、急性骨髄性白血病 9 名、横紋筋肉腫 7 名、髄芽腫 5 名、再生不良性貧血、神経膠腫 3 名、その他、小脳上位腫、網膜芽細胞腫、膠芽腫、慢性骨髄性白血病、ユーイング肉腫、リンパ芽球形リンパ腫、バーキットリンパ腫、原始神経外胚葉性腫瘍、若年性黄色肉芽腫、松果体未熟奇形腫、肝芽腫、精巣腫瘍、小児 EBV 陽性 T 細胞リンパ増殖性疾患、ランゲルハンス組織球症、X 連鎖重症複合免疫不全症であった。

調査方法は、パノラマエックス線を用いて永久歯の歯科合併症の発生率を調べた。歯の形の異常ならびに歯の欠損：歯ができなおについては、重症度により「歯根短縮」、「矮小歯」、「歯の欠損」の 3 群に分類した。(下図)



(イ) 小児がん治療開始時期による歯科合併症の発生率

治療開始時期により、0~5 歳を乳歯群 57 名、6 歳以上を永久歯萌出群 19 名に分類した。

| | 歯根短縮 | 矮小歯 | 歯の欠損 |
|--------|-------|-------|-------|
| 全症例 | 82.9% | 55.3% | 44.7% |
| 乳歯列群 | 93.0% | 72.0% | 57.9% |
| 永久歯萌出群 | 52.6% | 5.3% | 5.3% |

(ロ) 造血幹細胞移植の有無による歯科合併症の発生率

造血幹細胞移植（以下、移植）は通常の化学療法では治癒率が低い難治性の小児がんに対して行われる。本調査では 76 名中 43

名に移植が行われており、中には再発時に移植を余儀なくされた症例が含まれていた。また、2 回以上移植を行った症例は 4 例あった。

| | 歯根短縮 | 矮小歯 | 歯の欠損 |
|------|-------|-------|-------|
| 移植群 | 93.0% | 74.4% | 62.8% |
| 非移植群 | 70.0% | 30.3% | 21.2% |

移植群は非移植群に比べて歯科合併症の発生率が高かった。これは、移植前処置（大量化学療法や全身放射線照射）が原因と考えられた。

(ハ) 放射線治療の有無による歯科合併症の発生率

移植前の全身放射線照射を含む放射線治療を行ったのは 46 名（以下、照射群）であった。今後は移植前の全身放射線照射と他の放射線治療（顎顔面領域、その他の臓器）に分類し、より詳細な評価を行う予定である。

| | 歯根短縮 | 矮小歯 | 歯の欠損 |
|------|-------|-------|-------|
| 照射群 | 93.5% | 60.9% | 58.7% |
| 非照射群 | 66.7% | 46.7% | 23.3% |

小児がん治療は化学療法、移植、放射線治療、手術療法等の集学的治療が行われる。

本調査の結果、歯科合併症は永久歯が生える前の 5 歳以下に小児がん治療を開始した小児がん経験者に高頻度に認められていた。特に歯根短縮は高い発生率を示し、移植群や照射群についても同様の結果であった。

その他の所見として、パノラマエックス線写真による調査だけでは評価できない放射線局所照射による顎の変形や歯並びの不正等を認めた症例があった。

(2) 歯科合併症調査方法の確立

(イ) 歯科版フォローアップ手帳の作成準備

歯科合併症調査の結果、小児がん経験者の多くは歯の揺れに悩まされていることがわかった。実際に 3 年にわたる本研究期間中に永久歯が抜けてしまった症例は 2 件あった。

そこで今年度は、歯周病専門医、補綴（入れ歯）専門医、口腔外科専門医とともにより実態に即した歯科合併症の調査ならびに治療方針についての歯科合併症検討会を立ち上げた。

まず、歯根短縮歯については、咬み合わせの診査を行い、咀嚼困難などの問題の有無を診査する。歯の動揺度は歯周炎の評価方法で一般的なMillerの分類を用いて0~3度の4段階で分類し、それぞれの歯の揺れの度合いを記載する。

次に、審美的な観点よりエナメル質や象牙質の形成不全や矮小歯についても評価する。

さらに、パノラマエックス線写真より永久歯がないことがわかった場合、成長終了後にインプラント治療を検討する症例もあるが、放射線治療の影響が顎骨に及んでいる可能性を考慮し、CT写真を撮影して顎骨の評価（骨量、骨質、骨密度など）を正確に行う必要があると考えている。しかし、放射線被曝の観点から、CT写真による評価についてはさらなる検討を行う予定である。

(ロ) 臨床例における成長評価

小児がん治療により顎の骨の成長や歯並び、咬み合わせに異常が現れることがある。

2014年8月、右眼窩原発横紋筋肉腫症例（1歳5か月女児）に対し電子線の照射野に含まれる右上以外の歯と歯肉を覆った放射線遮蔽器具をはめて電子線治療を行った長期経過について、顔面の非対称等の歯科合併症を正確に評価するためにパノラマエックス線写真による二次元データだけでなく、CT写真による三次元データを利用した。パノラマエックス線写真により、放射線遮蔽器具で保護した左上、両側下の永久歯は正常に発達しているが、保護できなかった右上の領域の永久歯は作られていないことがわかった。また、CT写真より、左側と比較すると右側の上顎洞および上顎顔面骨の収縮を認め、電子線治療による成長の抑制が顕著化してきたことがわかった。現在、本症例についての論文執筆準備を進めている。

(3) 歯科合併症教育

(イ) 患者教育

昨年度に引き続き、今年度も小児がんセンター血液腫瘍科長期フォローアップ外来清谷医師主催のサマーセッション（3月24日に予定していたスプリングセッションは中止）にハビリ科や栄養科、看護部、薬剤

部とともに参加し、歯科は“虫歯”になりやすさ調査を行った。

小児がん治療後は虫歯になりやすいことが知られており、唾液との関連が指摘されている。実際に当センターでの歯科合併症調査より多数歯にわたる虫歯が認められたのは12例であった。

本活動を通じて自分の歯を見つめ直していただくとともに、今ある歯を最大限に活用してもらうよう、歯科への定期受診を勧めている。

(ロ) 院内口腔ケア勉強会

小児がん治療中の口腔内環境を良好に保つことができるよう、チーム医療の一環として今年度も当センター小児がんセンター血液腫瘍科病棟（8階西および10階西）看護師より依頼があり、口腔ケア勉強会を開催した。主に低学年看護師を対象とし、移植中や抗がん剤による口腔粘膜障害に対するケア方法についてのアドバイスをを行うとともに保湿剤や粘膜保護材を実際に体験することで臨床の現場に役立てていただくことができている。

(ハ) 歯科関連学会への発信

小児がん経験者には通常の歯科治療とは異なる対応が求められる。しかし、歯科合併症教育については確立されたものはなく、今なお歯科合併症の知識が少ない歯科医師が多数存在する。

歯科合併症検討会において、小児がん経験者の多くが直面している歯根短縮については、歯根が短いため、歯の揺れをコントロールすることは困難を極めるが、歯周病治療に準じて広範囲な歯の固定が有効かもしれないと考えている。

また、歯根短縮の次に多く認められた矮小歯は、審美的な観点から思春期の小児がん経験者にとっては切実な問題となっている。そのため、最終的な治療を行うことができる成長終了（おおむね18歳以降）までは咬み合わせに十分注意しつつ周囲の歯と形を揃えた歯冠修復治療を行うことが最適であると考えている。

そして、永久歯がない場合は乳歯をできる限り使い続ける必要があるが、乳歯が抜けてしまった後は取り外し可能な入れ歯等、より侵襲が少ない治療を選択することが望ましい。

以上のような小児がん経験者の歯科合併症に対する治療方針について、今後の研究課題としてさらなる検討を重ね、実際の臨床で実践するとともに歯科関連学会へ発信したいと考えている。

(4) 歯科合併症の予防法の検討

小児がん治療後は唾液量が減り、虫歯のリスクが高まることがわかっている。今年度もサマーセッションにおいて、小児がん経験者より採取した唾液を用いて“虫歯”になりやすさ調査を行った。方法はカリエスリスクテスト (ivoclar vivadent (株)) を用いて味の無いガムを咬んで出た唾液を集め、(イ) テスト用紙に垂らして 5 分後に変化した色により唾液の抵抗力を調べた。(ロ) 専用の培地に垂らして 37℃で 2 日間培養し、ラクトバチルス菌 (LB: 虫歯の進行) とミュータンス菌 (MS: 虫歯のきっかけ) の数について 2 名以上の小児歯科専門医と 1 名以上の歯科衛生士で判定を行った。結果は以下の通りである。

(イ) 唾液の抵抗力

| Low Caries Risk 唾液の緩衝能: 高 | High Caries Risk 唾液の緩衝能: 低 |
|------------------------------|-------------------------------|
| 35 | 9 |

(ロ) 虫歯菌の数

| | Low Caries Risk < 10 ⁵ bacteria/ml | | High Caries Risk ≥ 10 ⁵ bacteria/ml | |
|----|--------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------|--------|
| | class1 | class2 | class3 | class4 |
| LB | 22 | 6 | 12 | 4 |
| MS | class0 | class1 | class2 | class3 |
| | 16 | 13 | 8 | 7 |

歯科は 2018 年より 3 シーズン、セッションに参加し、のべ 44 名の“虫歯”になりやすさ調査を行った。その結果、24 名 (54.5%) は唾液量が多く (≥ 1 ml/分)、35 名 (79.5%) は口腔内が酸性やアルカリ性に偏らないよう中和する力: 唾液緩衝能が高かった。しかし、唾液緩衝能が高い結果であった 35 名のうち、唾液量が少なかった (< 1 ml/分) 5 名は虫歯のきっかけを作りやすく、なおかつ虫歯が進行しやすい傾向にあった。

全出席した 2 名はともに回数を重ねるごとに唾液量が増し、1 名は低かった唾液緩衝能が高い結果に転じた。また、2 回出席した 5 名についても、唾液量の増加や虫歯のリスク (LB, MS) の改善が認められた。

今後も本活動を継続し、小児がん経験者に自分の歯を見つめ直していただく機会にして欲しいと考えている。そして、歯科への定期受診を勧め、自分の歯で一生食べ続けて欲しいと願っている。

4. 研究内容の倫理面への配慮

研究の遂行に関しては、研究の倫理性、透明性を確保するために倫理委員会の規定に従い申請を適切に行う。

治療や研究に際して規定による説明事項を記載した文書により患者および家族に対して十分な説明を行うとともに対象者または代諾者よりインフォームドコンセントを得て実施する。

個人情報保護法に従い匿名性、個人情報の取り扱いについては十分な配慮をほらう。

研究対象者に対する人権擁護上の問題、不利益・危険性が生じないように最大限留意する。