

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

主任研究者名（所属施設） 国立成育医療研究センター

（所属・職名） 感覚器・形態外科部 小児歯科・矯正歯科
フェロー 金沢 英恵

（研究成果の要約）小児がんに対する診断・治療の著しい進歩により、現在、がんと診断された子どもたちの約80%は長期生存が期待できるようになった。一方で、治療に伴う様々な晩期合併症が明らかになってきており、治療後も長期的にフォローアップすることの必要性が指摘されている。そこで、小児がん長期生存例の歯の晩期合併症（以下、歯科合併症）の現状を把握するため、当センター歯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30名（男児10名、女児20名）について永久歯の歯科合併症調査を行った。その結果、「歯の根が短い」「歯が極端に小さい」「歯ができない」のは、それぞれ83.3%、63.3%、43.3%であった。また、難治性の小児がんに対して行われている造血幹細胞移植を行った群については、非移植群に比べて発生率が高かった。調査を進めて行く中で、小児がん治療後の顔面骨の成長や歯並びの異常を正確に評価するためには二次元データでだけでは限界があるため、CT写真を利用することを考えた。しかし、パノラマエックス線写真撮影の被曝量が0.03mSvであるのに対してCT（頭部）撮影では2.4mSvと高値であるため、放射線被曝の観点から、CT機器の照射線量の軽減を試みたところ、通常撮影時の標準条件から照射線量を75%減量しても歯科合併症の評価ができることがわかった。

次に、当センター小児がんセンターは2014年9月『小児がん緩和ケアチーム』を発足した。多職種連携が定着した結果、歯科への依頼が増え、早期に患児の口腔内の症状を把握し、医科との情報共有ができるようになった。

最後に、小児がん治療後は虫歯になりやすくなることが知られており、唾液との関係も指摘されている。今年2月17日に当センターで開催された『小児がん交流フェスタ2018』において歯科合併症についての講演を行う機会を得た。患者・家族会、支援団体との交流ブースにも参加し、希望者に歯科合併症の1つである“虫歯”になりやすさ調査を行った。その結果、小児がん経験者2名は唾液の緩衝能が高く、低リスク群であった。また、他の3名との虫歯菌の数を比較すると小児がん経験者の方が虫歯のきっかけを作りやすい傾向にあることがわかった。一方、虫歯の進行具合には小児がんの治療経験の有無に関わらず、ばらつきが認められた。したがって、たとえ虫歯になりにくい唾液の性質であっても、一度虫歯ができると進行してしまう小児がん経験者が存在することを常に念頭に置き、定期的な歯科管理が重要となることが示唆された。

1. 研究目的

本研究の目的は、1) 小児歯科医として小児がん長期生存例の歯科合併症の現状を把握するため、当センターにおける歯科合併症の実態調査を行う。2) その調査結果をもとに調査者によらない歯の晩期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。3) 歯科合併症の予防法の1つである放射線遮蔽器具については、調査と同時進行で検討を進め、最終的に臨床適用を目指す。4) 歯周病等を未然に防ぎ、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。の4項目である。

2. 研究組織

研究者	所属施設
工藤みふね	国立成育医療研究センター
小美濃千鶴	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
宮新美智世	東京医科歯科大学大学院
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
金田一純子	国立成育医療研究センター
馬場祥行	国立成育医療研究センター

3. 研究成果

本年度は1) 小児がん長期生存例の歯科合併症の現状を把握するためのパノラマエックス線写真を用いた歯科合併症実態調査 2) CT 照射線量軽減の試み 3) 『小児がん緩和ケアチーム』における歯科の取り組み 4) 小児がん治療後に起こる歯科合併症教育の第1弾として、“虫歯になりやすさ調査”を行ったので報告する。

1) 歯科合併症調査

まず、当センター小児がんセンターでの治療歴があり、平成19年3月から平成29年9月までに歯科を受診し、9歳6か月以降にパノラマエックス線写真を撮影した男児10名、女児20名、合計30名を対象とした。本研究は小児がん治療による永久歯への影響に絞って調査した。

小児がんの診断時年齢は0歳1か月～15歳7か月であり、診断後、ただちに治療が開始されていた。診断名とその内訳は神経芽腫7名、急性リンパ性白血病6

名、横紋筋肉腫、急性骨髄性白血病、再生不良性貧血3名、その他、慢性骨髄性白血病、髄芽腫、網膜芽細胞腫、肝芽腫、精巣腫瘍、ランゲルハンス組織球症であった。小児がん治療の内容とその内訳は、化学療法30名、局所照射あるいは全身照射を含む放射線治療19名、造血幹細胞移植21名であった。

調査方法は、パノラマエックス線写真を用いて歯の晩期合併症の発生率を調べた。主な歯の晩期合併症である歯の欠損ならびに形の異常について、重症度により「歯の根が短い」、「歯が極端に小さい」、「歯ができない」の3群に分類した。治療開始時期により0～5歳を乳歯列群(23名)、6歳～15歳を永久歯萌出群(7名)に分類した。その結果、「歯の根が短い」のは全体の83.3%に生じ、乳歯列群では87.0%、永久歯萌出群でも71.4%に認められた。「歯が極端に小さい」および「歯ができない」のは乳歯列群のみに認められ、それぞれ82.6%、56.5%であった。一方、通常の抗がん剤治療では治療率が低い難治性の小児がんに対して行われている造血幹細胞移植の有無については、「歯の根が短い」、「歯が極端に小さい」、「歯ができない」全てにおいて移植群は非移植群に比べて発生率が高かった。これは、移植を行う場合、その前処置として大量化学療法を行うことや放射線全身照射を行うことが原因と考えられた。

2) CT 照射線量軽減の試み

小児がん治療後に顎の骨の成長や歯並び、咬み合わせに異常が現れる場合があるが、調査を進めて行くなかで、パノラマ写真による二次元データでは顔面の非対称の正確な評価に限界があることがわかった。そこで、三次元データによる評価を行うためにCT写真を利用することを考えた。しかし、パノラマエックス線写真撮影の被曝量が0.03mSvであるのに対してCT(頭部)撮影では2.4mSvと高値であるため、小児に対するCT撮影は放射線被曝の観点からも必要最小限に留めるべきであると考え、当センターで使用しているCT機器の照射線量の軽減を試みた。成人頭蓋模型を用いて3種類の撮影条件下(①通常撮影②-75%撮影③電流、電圧

を装置最小線量で撮影)でCTを撮影し、検討を行った。その結果、通常撮影時の標準条件から照射線量を75%減量しても歯の晩期合併症の評価ができることがわかった。一方、電流、電圧を装置最小線量で撮影した場合、明瞭な画質低下を生じ、診断の精度が低下した。

3) 『小児がん緩和チーム』における歯科の取り組み

当センター小児がんセンターでは小児がん拠点病院事業の一環として2014年9月にこどもサポートチーム(小児がん緩和ケアチーム)を発足し、多職種による小児がん患児に対する支援を実践している。主に入院下で集学的治療を行う患児を対象とし、毎週情報共有ならびに心理社会的課題についてのカンファレンスを行うとともに、毎月勉強会や症例検討会を開催して患児を様々な視点からサポートする体制が整いつつある。この活動をより充実させ、患児のQOLが向上することを目的として、チーム発足後の歯科の活動を集計した。2014年9月から2017年5月までにこどもサポートチームより当科に依頼のあった小児がん患児280名(男児172名、女児108名)、のべ303件の依頼内容について、診療記録より後方視的に調査を行った。歯科への依頼が最も多かったのは、虫歯治療や歯の生え変わりによって揺れている乳歯の抜歯、口内炎等に対する治療希望で81症例であった。次に歯磨き指導を含む定期健診希望64例、造血幹細胞移植前の精査希望33例、小児がん治療後の歯の晩期合併症調査希望14例、うつ伏せで行う脳腫瘍手術時の舌損傷を予防するマウスピースの作製依頼10例、歯並び相談8例、終末期の口腔ケア希望3例であった。多職種連携が定着した結果、歯科への依頼が増え、早期に患児の口腔内の症状を把握し、医科との情報共有ができるようになった。また、外来移行後には、かかりつけ歯科や歯並び治療を行う矯正歯科医との連携を図るサポートも重要となることがわかった。

4) “虫歯”になりやすさ調査

2018年2月17日、当センターで開催された小児がん交流フェスタ2018において、小児がん医療の最前線「未来につながる歯の話」というタイトルで歯科合併

症とその対策について講演をする機会を得た。患者・家族会、支援団体との交流ブースにも歯科が参加し、歯科合併症の1つである“虫歯”になりやすさ調査を行った。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、①テスト用紙に垂らし、5分後に変化した色により唾液の抵抗力を調べた。②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(class1-4)とミュータンス菌(class0-3)の数について3名の小児歯科専門医と2名の歯科衛生士で判定を行った。“虫歯”になりやすさ調査には小児がん経験者とその家族、支援団体メンバー、医療従事者等の合計18名の参加があった。そのうち、小児は5名であり、小児がん経験者2名を含んでいた。

(イ) 唾液の抵抗力(小児の数/全体数(名))

Low Caries Risk 唾液の緩衝能:高	High Caries Risk 唾液の緩衝能:低
5 / 8	0 / 10

(ロ) 虫歯菌の数(小児の数(うち小児がん経験者:上段太字)/全体数(名))

(a) ラクトバチルス菌(LB)

(b) ミュータンス菌(MT)

	Low Caries Risk <10 ⁵ bacteria/ml		High Caries Risk ≥10 ⁵ bacteria/ml	
	class1	class2	class3	class4
LB	1		1	
	1 / 5	1 / 4	0 / 5	1 / 4
MT		1		1
	3 / 10	0 / 3	0 / 3	0 / 2

実際に調査ができた小児がん経験者は2名であったため、正確な評価は難しいが、他の3名とラクトバチルス菌およびミュータンス菌の数を比較すると小児がん経験者の方が虫歯のきっかけを作りやすい傾向にあることがわかった。一方、虫歯の進行具合には小児がんの治療経験の有無に関わらず、ばらつきが認められた。したがって、たとえ虫歯になりにくい唾液の性質であっても、一旦虫歯ができると進行してしまう小児がん経験者が存在することを常に念頭に置き、定期的な歯科管理が重要となることが示唆された。

4. 研究内容の倫理面への配慮

研究の進行に際しては、研究の倫理性、透明性を確保するために倫理審査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及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。

独立行政法人等個人情報保護法（平成23年8月10日）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払う。

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