

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K02486

研究課題名(和文)小児がんサバイバーの口腔およびコミュニケーション機能発達支援プログラムの構築

研究課題名(英文)Construction of the program to support the development of the oral function for the Childhood Cancer Survivor

研究代表者

温水 佳世子(Nukumizu, Kayoko)

宮崎大学・医学部・歯科医師

研究者番号：20648117

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：小児がん患者では治療後も晩期合併症のフォローアップが行われるが、口腔合併症は知られていない。そこで、小児がん治療中と治療後の患者を対象に、口腔合併症の実態を調べた。がん治療開始時の問題は、う蝕と顎骨病変の探索、がん治療に伴う骨髄抑制時の乳歯同様に脱落であった。発熱、CRP、WBCが口腔粘膜障害への介入の指標となることが示された。短根、先天欠損、埋伏歯等の歯の形成異常の重症度には、幹細胞移植、放射線治療、アルキル化剤と7歳以下の年齢が関与していた。唾液分泌量が少なく、口腔衛生状態は不良であった。口腔衛生、乳歯の早期脱落、永久歯の形成異常、および不正咬合も含めて長期の口腔管理が必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児がん患者では治療後も成長や免疫・内分泌など晩期合併症のフォローアップが行われるが、口腔合併症は知られていない。そこで、小児がん治療中～治療後の患者(治療開始年齢12歳以下)を対象に、口腔合併症の実態を調べた。

がん治療中の問題は、う蝕や顎骨内病変、がん治療に伴う骨髄抑制時の乳歯動揺と脱落、口腔粘膜潰瘍などで、発熱、炎症反応、白血球の客観データが管理指標となることが示された。短根、欠損、埋伏歯などの歯の形成異常の重症度には、幹細胞移植、放射線治療、アルキル化剤と年齢(7-9歳以下)が関与していた。口腔衛生状態の不良や唾液分泌量の減少、歯の異常や不正咬合も含め、長期の口腔管理が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to investigate the acute and long-term side effects in the oral region. The early problems were searches of caries and the jaw pathology, deciduous teeth mobility and exfoliation caused by myelosuppression with the cancer therapy. The data such as fever, CRP, the WBC were shown to be useful index of the intervention for the oral mucosa disorder. Stem cell transplantation, radiotherapy, the chemotherapy with alkylating agent and age seven years or younger were involved in severity of tooth anomalies such as hypodontia, microdontia, root malformation, and impacted tooth. Stem cell transplantation, radiotherapy, the chemotherapy using the alkylating agent and age seven years or younger were involved in severity of tooth anomalies. Poor state of the oral hygiene and salivary decrease were recognized. It was thought that long-term oral management was required including oral hygiene, tooth anomalies and malocclusion.

研究分野：矯正歯科

キーワード：小児がん 歯の形成不全 晩期合併症 放射線治療 造血幹細胞移植 アルキル化剤

1. 研究開始当初の背景

小児がんの治療では、外科療法、多剤化学療法、放射線療法、造血幹細胞移植を組み合わせた集学的治療が行われ、近年では5年生存率が80%を超え、長期生存が可能になった¹⁾。しかし、がん治療における放射線照射や化学療法、手術、増血幹細胞移植などの影響により、その後の成長過程で次の様な晩期合併症を生じることがわかってきた。再発・二次がんや心肺機能障害、四肢や眼球など患部切除に伴う後遺症、免疫・ホルモン分泌の機能低下、肥満、低身長、性腺機能不全、視覚・聴覚低下、慢性疼痛などの機能障害、抑うつや社会生活への不適応など心理的問題などが指摘されている。そこで、こうした多種多様な問題を支援するための長期フォローアップの重要性が認識され、ガイドラインの作成や啓発活動が行われ、長期の包括的支援体制が整備されつつある。

一方、口腔顎顔面領域の晩期合併症についてはあまり知られていない。歯科領域では、歯は胎生7週から順次形成開始し15歳頃まで継続するため、晩期合併症として、永久歯歯胚の欠如、矮小化や短根化、エナメル質形成不全などが生じることが報告されている^{2),3)}。また、口腔顎顔面領域の合併症として、唾液分泌異常、口腔乾燥症、味覚異常、歯周病、咀嚼・嚥下障害、顎関節症、顎発育不全、頭蓋顔面骨変形などについても指摘されているが³⁾、その実態は十分に検討されていない。

晩期合併症への全体的フォローアップについては、ガイドライン等が整備されつつあるが、口腔顎顔面領域における晩期合併症への認知度は低く、その実態や要因、患者の生活に及ぼす影響、治療効果などは不明で、歯科における長期的フォローアップはほとんど行われていない。

2. 研究の目的

本研究では、小児がん患者・小児がん経験者を対象に、口腔顎顔面領域の形態的・機能的問題の実態、およびそれらが患者のQOLに及ぼす影響、およびがん治療との関連を検討する。また、本研究で抽出された問題点に基づき、口腔の形態的・機能的発達を支援するためのフォローアッププログラムの構築を目指す。

3. 研究の方法

対象は、小児がんおよびそれに準じる疾患にて治療開始予定・治療中・治療既往の患者で、宮崎大学医学部附属病院歯科口腔外科・矯正歯科を受診した患者である。

1)小児がん治療中の合併症と短期支援プログラムの検討

小児がんの診断を受け治療・管理を開始するにあたり、周術期口腔ケアや歯科疾患の診断を目的に歯科を紹介受診した患者を対象とした。

歯科的検査・診断：顎顔面口腔領域の形態的・機能的問題点、口腔環境の問題点・疾患抽出、プロブレム&ソリューションリストの作成を行い、診断に応じて、最も適切と考える医療を実施（口腔清掃、口腔洗浄、加湿・保湿、粘膜保護、保存・補綴処置、抜歯、保護床・スプリント・機能的装置など）。がん治療の寛解・治癒に至るまでの各段階において、歯科検査、診断を行い、短期支援プログラムの構築を図った。

2)小児がん患者の晩期合併症の実態と長期支援プログラムの検討

小児がん治療中の患者、および過去に小児がんの治療を受け、術後の定期フォローを受けている患者を対象とした。カリエスや歯垢、歯肉炎、歯周病などの口腔症状、口腔細菌、唾液分泌量などの口腔基本検査、歯および顎骨の状態（X線写真）、咬合、顎顔面形態を調べ、口腔顎顔面領域合併症の種類、頻度、時期、重症度を分析した。また、それらが患者のQOLに及ぼす影響、およびがん治療の種類等との関連を調べた。長期支援プログラムの構築を図った。

4. 研究成果

1)小児がん治療中の合併症と短期支援プログラムの検討

(1)小児患者の周術期口腔ケアの実態調査

対象は医科診療科からの紹介により、周術期口腔機能管理開始後に当科を受診した小児患者153名。疾患、紹介目的、管理の実態について調査を行った。疾患の内訳は、内訳は、神経・発達疾患（26.6%）、血液・腫瘍（25.2%）で最も多く、内分泌・代謝疾患（18.8%）、循環器（12.8%）、腎臓（9.2%）、感染・免疫疾患（7.3%）であった（図1）。

依頼の内容としては約 70%が口腔内精査と口腔ケアであった。また、小児科特有の先天性疾患に由来する顎顔面の成長及び歯牙の形態異常や、先天性欠如歯の精査を含めた口腔内精査依頼 15%、歯科治療や入院中に検診を受けられない患児に対しての歯科検診とカリエス治療 12%、乳歯の動揺歯などの抜歯依頼が 4%であった。化学療法中で混合歯列期にある小児がん患者では、骨髄抑制時の乳歯の自然脱落や歯牙動揺が持続することでセルフケア困難に陥りやすくなり、そこから周囲組織の炎症を引き起こすケースも見られた。こうしたことから。実際の口腔ケア介入では、血液・腫瘍で最も多く、約半数を占めていた。

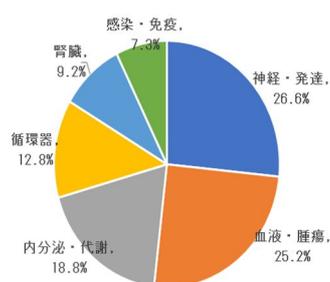


図1 小児患者の周術期口腔ケア依頼疾患の内訳

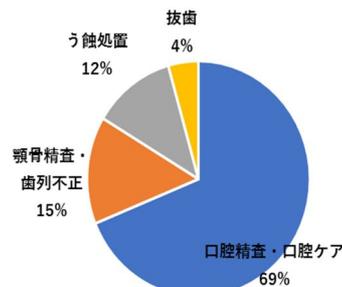


図2 小児患者における依頼内容の内訳

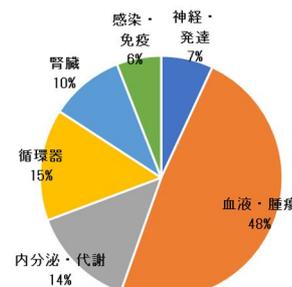


図3 実際の口腔ケア介入頻度の内訳

口腔ケアでは、馬場ら(2016)が考案したフローチャート(図4)に準じて、ケアを実施した。クリーンルームに入室している場合、人工呼吸器患者、および 移動困難の場合、往診にて口腔ケアを実施する必要があった。また、当科外来を受診しても治療ユニットを拒否する、激しく号泣するなど、協力が得られない場合も多かった。その際は、往診にて患児と遊ぶなどして患児・家族と信頼関係を築いてから治療を開始するケースも少なくなかった。

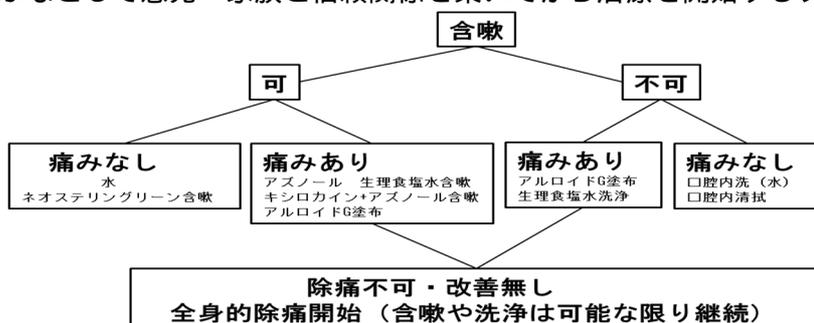


図4. 小児の口腔ケア介入時のフローチャート (馬場ら2016)

(2) がんの治療ステップごとの問題点の抽出と口腔ケア

口腔粘膜炎の悪化と疼痛の増大は、発熱、CRP 上昇、および WBC の低下と一致して生じ、これら計測値の改善とともに改善傾向となり、計測値の正常化とともに軽快した(図5)。

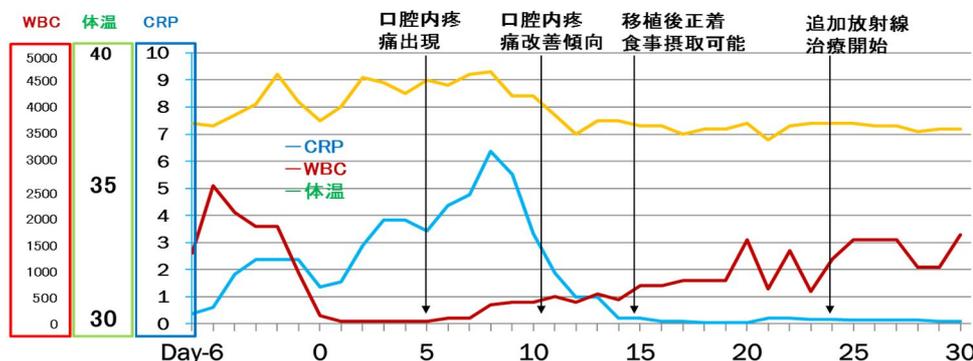


図5 治療イベントとWBC、体温、CRPと口腔粘膜炎症による疼痛との関連

また、特に会話不能な乳幼児では、疼痛の訴えができないため、副作用への対応が遅れる傾向にあった。

2) 小児がん患者の晩期合併症の実態と長期支援プログラムの検討

2014年4月から2019年3月までの5年間に受診した小児がん経験者および小児がんに関する治療の経験者のうち、治療開始年齢が12歳以下の者で、承諾の得られた46名(男性20名、女性26名)について検討を行った。

がん治療の病名は急性リンパ性白血病18名で最も多く、次いで悪性リンパ腫6名、神経芽腫4名であった。また、腫瘍ではないが小児がんに関する治療を受けた者として、慢性活動性EBウイルス感染症患者2名が含まれた(表1)。

がん治療開始年齢は0~12歳、平均5.6歳であった。当科での検査時年齢は平均13.9歳(4~24歳)で、対象に歯科矯正治療や永久歯の抜歯の経験者は含まれていなかった。

治療は化学療法単独が25名で、このうちアルキル化剤を含まないもの10名、アルキル化剤を含むもの16名であった。放射線化学療法が7名、造血幹細胞移植を受けたものが13名であった。

表1 病名の内訳

病名	人数
急性リンパ性白血病	18
悪性リンパ腫	6
急性骨髄性白血病	4
急性混合性白血病	2
急性前骨髄球性白血病	2
慢性骨髄性白血病	1
神経芽腫	4
髄芽腫	3
肝芽腫	1
横紋筋肉腫	1
ランゲルハンス細胞組織球症	1
滑膜肉腫	1
慢性活動性EBウイルス感染症(非腫瘍)	2
計	46

(1) がん治療の種類と歯の形成異常の重症度との関連

化学療法のうちアルキル化剤使用あり群では歯の形成異常が重度のもの30.6%、中等度のもの61.1%、なし群では各々0%、40%で、有意にアルキル化剤使用群で重症度が高かった。また、アルキル化剤使用ありで問題なしであった者は3名で、年齢は7.2歳以上であった。逆にアルキル化剤使用なしで中等度を呈した者は4名で、7.1歳以下であった。

放射線療法あり群では重度50%、中等度40.0%、なし群では各々3.8%、69.2%で、有意に放射線あり群で重症度が高かった。また、アルキル化剤使用あり群で問題なしであった者は2名で、年齢は9.9歳以上であった。逆に放射線なし群で重度を呈した者は1名(3.3歳)、中等度を呈した者は18名で、7.3歳以下であった。

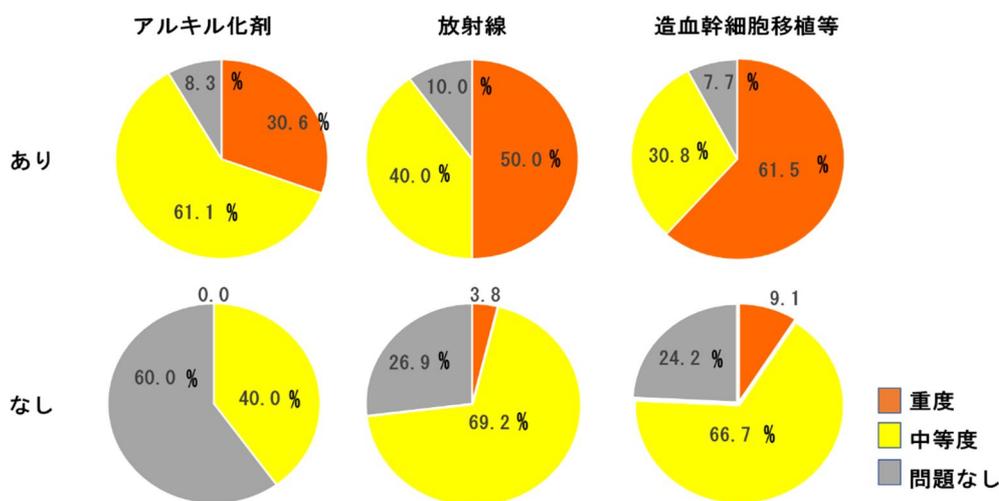


図2. がん治療の種類と歯の形成異常(短根・先天性欠損歯・異常位の埋伏歯)の重症度との関連

造血幹細胞移植あり群では重度61.5%、中等度30.8%、なし群では各々9.1%、66.7%で、有意に造血幹細胞移植あり群で重症度が高かった。また、造血幹細胞移植あり群で問題なしであった者は1名(9.9歳)であった。逆に造血幹細胞移植なしで重度を呈した者は3名で5.8歳以下、中等度を呈した者は22名で、10.3歳以下であった。

(2) 口腔衛生状態・歯周組織・唾液分泌に関する比較検討

唾液分泌量(ガムテスト)では、46名中33名(71%)で10ml未滿を呈し、平均8.2ml(1.0ml-17.5ml)と少なかった。治療の種類別に比較すると、アルキル化剤の有無で唾液分泌量に差はないが、放射線治療および造血幹細胞移植のある群で、ない群に比べて唾液分泌量が有意に小さかった(p<0.05)(表3)。口腔衛生状態について、プラークコントロールレコード(PCR)は46名全員で10%を超えており、平均45.1%(17%-100%)であった。治療

の種類別で PCR 値に差はなかった(表 3)。歯周ポケットで 4mm 以上を呈したのは 2 名のみで、平均 2.5mm (1.0 - 4.0mm)であった。治療の種類別で PCR 値に差はなかった(表 3)。

	平均	SD	平均	SD	P
唾液分泌量 (ml)	あり		なし		
アルキル化剤	8.1	15.0	8.6	16.5	0.365
放射線	7.0	11.3	9.2	16.3	0.025
造血幹細胞移植	6.2	14.1	9.1	13.4	0.014
PCR (%)	あり		なし		
アルキル化剤	45.8	457.5	42.7	115.6	0.267
放射線	48.1	632.1	42.8	181.0	0.199
造血幹細胞移植	46.8	719.6	44.4	257.5	0.383
歯周ポケット (mm)	あり		なし		
アルキル化剤	2.8	0.5	2.4	0.2	0.059
放射線	2.5	0.6	2.5	0.3	0.370
造血幹細胞移植	2.8	0.5	2.4	0.2	0.059

(3) 咬合の特徴

咬合の特徴について、正常咬合は 1 名 (2%) で、叢生 48%、上顎前突 22% など様々な不正咬合を呈していた。

(4) 口腔細菌叢の解析

口腔細菌叢の採取を行い、解析・検証を行った。その結果、Prevotella、Veillonella の比率が高く Shannon 指数、Chao1 指数の高い群と、Streptococcus、Haemophilus、Neisseria の比率が高く、Shannon 指数、Chao1 指数が比較的低い群と、Streptococcus、Lautropia の比率が高く Shannon 指数、Chao1 指数ともに低い群に分けられ、歯肉炎や治療との関連が示唆された。

引用文献

- 1) Children ' s Oncology Group (COG). Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. New York, NY: COG; 2008:238.
- 2) Quispe RA, Rodrigues ACC et.al.: A casecontrol study of dental abnormalities and dental maturity in childhood cancer survivors. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 128, 498-507.e3, 2019.
- 3) Gawade PL, Hudson MM, et.al.: A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. Pediatr Blood Cancer 61:407416, 2014.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 温水佳世子, 永田 順子, 金氏 毅, 山下 善弘	4. 巻 80(1)
2. 論文標題 歯科矯正用アンカースクリューによる大白歯の圧下と上下顎同時移動術により治療した骨格性 級開咬症例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Orthodontic Waves-Japanese Edition	6. 最初と最後の頁 19 - 2619 - 26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 馬場園恵, 荒木 彩, 甲斐真貴子, 金氏 毅, 近藤雄大, 永田順子, 山下善弘
2. 発表標題 小児白血病患者のMTX投与後に出現した口腔粘膜炎後にクライオセラピー及び口腔内冷却を行った1例.
3. 学会等名 第15回日本口腔ケア学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金氏 毅, 井川加織, 近藤雄大, 山下善弘
2. 発表標題 人工呼吸器管理患者に対する濁度計を用いた口腔清潔度評価の有用性
3. 学会等名 口腔内科・診断学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 馬場園恵, 金氏 毅, 永田順子, 近藤雄大, 山下善弘
2. 発表標題 化学療法中の小児悪性リンパ腫患者が抑うつ状態に陥り歯牙の自己抜去を行った1例.
3. 学会等名 第16回日本口腔ケア学会学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 一般社団法人日本小児口腔外科学会	4. 発行年 2019年
2. 出版社 クインテッセンス出版	5. 総ページ数 136
3. 書名 子どもの口と顎の異常・病変 口の粘膜 編	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	永田 順子 (Nagata Junko) (50264429)	宮崎大学・医学部・講師 (17601)	
研究 分担者	山下 善弘 (Yamashita Yoshihiro) (30254634)	宮崎大学・医学部・教授 (17601)	
研究 分担者	井川 加織 (Igawa Kaori) (90423722)	宮崎大学・医学部・助教 (17601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------