

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：37114

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860834

研究課題名(和文) 小児がんの治療が口腔健康に与える影響の解明

研究課題名(英文) Investigation of the influence on oral health of childhood cancer treatment

研究代表者

西村 紗和 (Nishimura, Sawa)

福岡歯科大学・口腔歯学部・医員

研究者番号：20707187

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：小児がんに対する抗がん剤治療経験者の歯冠形成障害の顎骨内対称性と動脈分布の関係を明らかにすることを目的とした。通常化学療法群(26人)、超大量化学療法群(20人)の2群を設定した。統計学的解析は信頼区間検定を用いた。上顎は下顎よりも抗がん剤の供給ルートが多いため、成育歯胚が影響を受けやすく、且つ、血管分布に個人差が出やすい。従って、上顎の方が下顎よりも障害の発生頻度が大きく、対称性のみならず非対称性にも出現する可能性が考えられた。下顎は自由骨のため上顎よりも抗がん剤が蓄積されやすいためであると思われ、且つ、血管分布に個人差が上顎よりも小さいため、対称性に出現する傾向が強いことが考えられた。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to investigate the laterality of tooth formation anomalies in pediatric cancers. The 46 long-term survivors treated for pediatric cancers were divided into two groups to analyze for the incidence of tooth agenesis (TA) and microdonts (MO): a conventional chemotherapy (CC, n=26); a high-dose chemotherapy followed by blood stem cell transplantation (HDC, n=20). It was revealed that anti-cancer chemotherapies induce TA/MO more in maxilla than in mandible symmetrically and HDC is prone to induce asymmetrical TA/MO in mandible. The mandible is a free bone supplied by the inferior alveolar artery whereas the maxilla is a complex supplied by the sphenopalatine artery, posterior and anterior superior alveolar arteries, and greater palatine artery. It is thought that anti-cancer treatments affect tooth buds stronger in maxilla than in mandible based on the blood supply, and the laterality of blood supply may induce the laterality of TA/MO.

研究分野：矯正歯科

キーワード：歯の形成障害 小児腫瘍学 化学療法

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 2015 年厚生労働省小児・若年がん長期生存者研究班の報告では、本邦の小児がんの 5 年生存率は平均 80% を超え、小児がん経験のある成人の割合は 700 人に 1 人となる時代を迎えたが、一方で長期生存者に晩期障害の問題を引き起こしている。これまで晩期障害に関して、小児がん経験者に永久歯形成障害の起こる危険性が治療開始年齢の低下とともに高まり 4 歳未満で顕著であること、造血幹細胞移植付帯超大量化学療法は通常化学療法より危険が大きく、放射線全身照射の加療でも有意差がないほど発生率が高いことを明らかにした。

## 2. 研究の目的

本研究は、小児がんに対する抗がん剤治療経験者の永久歯形成障害について、歯冠形成障害の顎骨内対称性と動脈分布の関係を明らかにすることを目的として行われた。

## 3. 研究の方法

久留米大学病院小児科において、10 歳未満でさまざまな小児がんについて治療を経験した平均年齢 17.7 歳の 46 人を対象とした。このうち、通常化学療法のみを行った 26 人、通常化学療法後に造血幹細胞移植を付帯する超大量化学療法を行った 20 人で 2 群を設定した。なお、超大量化学療法群には、造血幹細胞移植に放射線全身照射を付帯する超大量化学療法を行った 6 人も含めた。

資料として歯科で撮影するパノラマエックス線写真を用いた。第 3 大臼歯を除く、永久歯の歯冠形成障害（先天欠損、矮小歯）を判定した。信頼区間検定を用いて統計学的解析を行った。

## 4. 研究成果

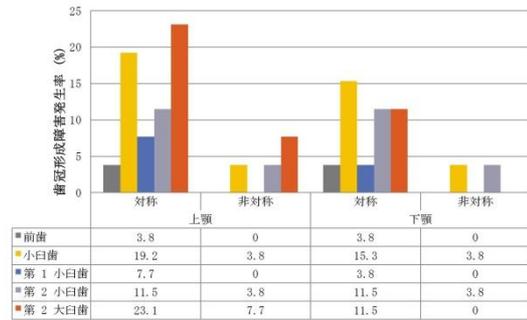


Fig. 1 通常化学療法群の歯冠形成障害の対称性について

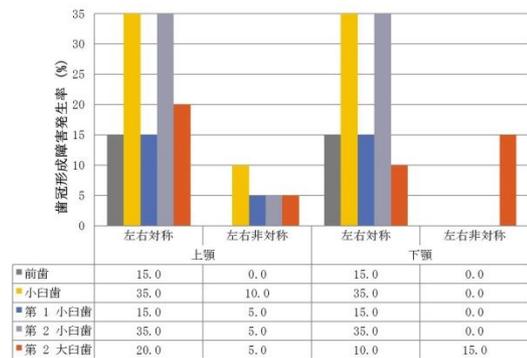


Fig. 2 超大量化学療法群の歯冠形成障害の対称性について

超大量化学療法群の方が通常化学療法群より永久歯歯冠形成障害の発生率は全体的に高かった (Fig. 1,2)。

### <通常化学療法群>

上下顎前歯では歯冠形成障害の対称性発生率は上下顎 3.8% で、非対称性形成障害は見られなかった。小臼歯において、上顎では小臼歯では、対称性 対 非対称性は 19.2% 対 3.8%、下顎では 15.3% 対 3.8%、ともに対称性が非対称性より高いことがわかった。上下顎小臼歯の比較では、対称性発生率 19.2% 対 15.3% で上顎が高く、非対称性発生率 3.8% 対 3.8% であった。大臼歯では、第 2 大臼歯のみに障害が見られ、上顎では対称性 対 非対称性は 23.1% 対 7.7%、下顎では 11.5% 対 0.0%、上顎では対称性が非対称性より高く、下顎では対称性のみ出現した。上下顎大臼歯の比較では、対称性発生率 23.1% 対 11.5%

で上顎が高く、非対称性発生率 7.7% 対 0.0% であった (Fig. 3-5)。

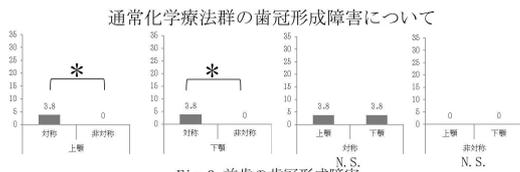


Fig. 3 前歯の歯冠形成障害

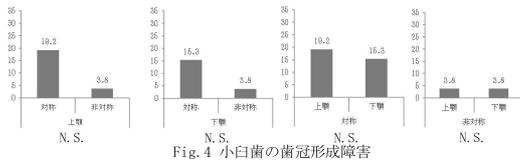


Fig. 4 小臼歯の歯冠形成障害

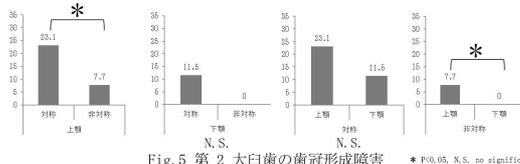


Fig. 5 第2大臼歯の歯冠形成障害 \* P<0.05, N.S. no significant

#### <超大量化学療法群>

上下顎前歯では、歯冠形成障害の対称性発生率は上下顎 15.0% で、非対称性形成障害はなかった。小臼歯では、上顎では対称性対非対称性は 35.0% 対 10.0%、下顎では 35.0% 対 0.0%、上顎では対称性が非対称性より高く、下顎では非対称性は出現しなかった。上下顎小臼歯の比較では、対称性発生率 35.0% 対 35.0% で同じ、非対称性発生率 10.0% 対 0.0% であった。大臼歯では、第2大臼歯のみに障害が見られ、上顎では対称性対非対称性は 20.0% 対 5.0%、下顎では 10.0% 対 15.0%、上顎では対称性が非対称性より高く、下顎では非対称性が多くみられた。上下顎の比較では、対称性発生率 20.0% 対 10.0% で上顎が高く、非対称性発生率 5.0% 対 15.0% で下顎が高い値であった (Fig. 6-8)。

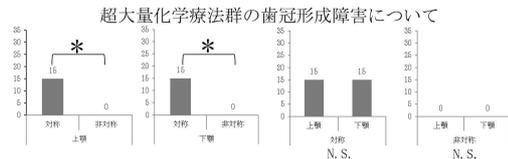


Fig. 6 前歯の歯冠形成障害

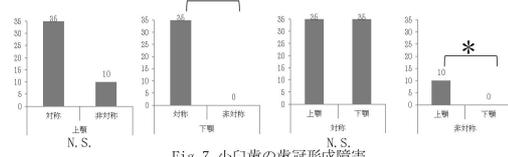


Fig. 7 小臼歯の歯冠形成障害

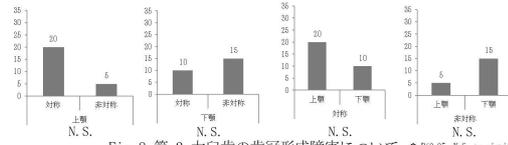


Fig. 8 第2大臼歯の歯冠形成障害について \* P<0.05, N.S. no significant

#### 考察

##### <通常化学療法群の歯冠形成障害の左右差>

上顎では非対称性にも出現し、下顎では非対称性障害は出現しなかったのは、上顎は上顎骨を中心とした、頬骨、蝶形骨、口蓋骨、下鼻甲介、鼻骨、鋤骨、篩骨、涙骨の複合体で、栄養血管が顎動脈から、後上歯槽動脈、前上歯槽動脈、蝶口蓋動脈、下行口蓋動脈と複数あるのに対して、下顎は下歯槽動脈のみであることが考えられた。

##### <超大量化学療法群の歯冠形成障害の左右差>

通常化学療法とは傾向が異なり、前歯・小臼歯では対称性発生率が同じで、且つ下顎で非対称性障害が見られなかったことは、栄養血管の左右差・上下顎の差をマスクするほど抗がん剤の歯胚への影響が通常化学療法よりも強いと考えられた。

#### 結論

1. 上顎は下顎よりも抗がん剤の供給ルートが多いため、成育歯胚が影響を受けやすく、且つ、血管分布に左右差（個人差）が出やすい。従って、上顎の方が下顎よりも障害の発生頻度が大きく、対称性のみならず非対称

性にも出現する可能性が考えられた。

2. 下顎は自由骨のため上顎よりも抗がん剤が蓄積されやすいためであると思われ、且つ、血管分布に左右差（個人差）が上顎よりも小さいため、対称性に出現する傾向が強いことが考えられた。

#### < 引用文献 >

Maguire A, Craft AW, Evans RG, et al: The long-term effects of treatment on the dental condition of children surviving malignant disease. *Cancer*, 60: 2570-2575, 1987

Dahllof G, Barr M, Bolme P, et al: Disturbances in dental development after total body irradiation in bone marrow transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 65: 41-44, 1988

Nasman M, Forsberg CM, Dahllof G: Long-term dental development in children after treatment for malignant disease. *Eur J Orthod*, 19: 151-159, 1997

Uderzo C, Frascini D, Balduzzi A, et al: Long-term effects of bone marrow transplantation on dental status in children with leukaemia. *Bone Marrow Transplantation*, 20: 865-869, 1997

Kaste SC, Hopkins KP, Bowman LC, et al: Dental abnormalities in children treated for neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 30: 22-27, 1998

Hölttä P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, et al: Long-term adverse effects on dentition in children with poor-risk neuroblastoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell

transplantation with or without total body irradiation. *Bone Marrow Transplantation*, 29: 121-127, 2002

Minicucci EM, Lopes LF, Crocci AJ: Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia. *Leuk Res*, 27: 45-50, 2003

Duggal MS: Root surface areas in long-term survivors of childhood cancer. *Oral Oncol*, 39: 178-183, 2003

Oguz A, Cetiner S, Karadeniz C, et al: Long-term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Oral Sci*, 112: 8-11, 2004

⑩ Hölttä P, Alaluusua S, Saarinen-Pihkala UM, et al: Agenesis and microdonts of permanent teeth as late adverse effects after stem cell transplantation in young children. *Cancer*, 103: 181-190, 2005

Hölttä P, Hovi L, Saarinen-Pihkala UM, et al: Disturbed root development of permanent teeth after pediatric stem cell transplantation. *Dental root development after SCT. Cancer*, 103: 1484-1493, 2005

Van der Pas-van Voskuilen IG, Veerkamp JS, Raber-Durlacher JE, et al: Long-term adverse effects of hematopoietic stem cell transplantation on dental development in children. *Support Care Cancer*, 17: 1169-1175, 2009

Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, et al: Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*, 115: 5817-5827, 2009

Hsieh SG, Hibbert S, Shaw P, et al: Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy. Cancer, 117: 2219-2227, 2011

Cubukcu CE, Sevinir B, Ercan I: Disturbed dental development of permanent teeth in children with solid tumors and lymphomas. Pediatr Blood Cancer, 58: 80-84, 2012

Nishimura S, Inada H, Sawa Y, et al. Risk factors to cause tooth formation anomalies in chemotherapy of paediatric cancers. EUR J Cancer Care, 22: 353-60, 2013

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

西村紗和,「小児がん治療後の歯科的長期フォローアップ」, 査読なし, 日本小児血液・がん学会雑誌 2014 第 51 巻第 3 号 255-262 頁

[学会発表] (計 3 件)

・西村紗和,「小児がんに対する化学療法と永久歯欠損率について」, 2014.11.28-30, 第 56 回小児血液・がん学会学術集会, 岡山コンベンションセンター、岡山シティミュージアム (岡山)

・西村紗和,「マルチブラケット治療の患者における GOHAI を用いた口腔関連 QOL 調査」, 2015.11.18-20, 第 74 回日本矯正歯科学会, 福岡国際会議場、マリンメッセ (福岡)

・西村紗和,「Laterality of tooth formation anomalies in long-term survivors treated by anti-cancer chemotherapies of pediatric cancers」, 2015.11.27-29, 第 57 回小児血

液・がん学会学術集会, 甲府富士屋ホテル・常盤ホテル (山梨)

[ 図書 ] (計 0 件)

[ 産業財産権 ]

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

[ その他 ]

なし

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

西村 紗和 (Nishimura Sawa)  
福岡歯科大学・口腔歯学部・医員  
研究者番号: 20707187

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

石川 博之 (Ishikawa Hiroyuki)  
福岡歯科大学・学長  
研究者番号: 20184492

沢 禎彦 (Sawa Yoshihiko)  
福岡歯科大学・口腔歯学部・教授  
研究者番号: 70271666

稲田 浩子 (Inada Hiroko)  
佐賀県医療センター好生館・小児科・部長  
研究者番号: 90223221

水田 祥代 (Suita Sachiyo)  
福岡学園・理事長  
研究者番号: 30038856