

## 悪性腫瘍患児における口腔病変とカンジダの検出について

富 沢 美 恵 子   三 富 智 恵\*   松 山 順 子\*

**要旨:** 悪性腫瘍に罹患した小児の口腔病変の発現状態とその経過を明らかにする目的で、新潟県立ガンセンター新潟病院小児科に入院中の悪性腫瘍に罹患した小児 54 名について、定期的に口腔診査を行った。また、化学療法などの治療による全身状態の悪化に伴って発症しやすい口腔カンジダ症の予知のためカンジダ検査を行い、以下の結果を得た。

1. 症例は、男児 33 名、女児 21 名で、年齢は、生後 6 か月から 15 歳 1 か月に分布していた。
2. 診断の内訳は、急性リンパ性白血病 22 例、急性骨髄性白血病 12 例、悪性リンパ腫 7 例、神経芽腫 4 例、その他 9 例であった。
3. 口腔病変は 54 名中 32 名 (59%) に観察され、歯肉の発赤・腫脹 13 例、口内炎 10 例、毛舌 7 例、口腔カンジダ症 4 例、出血斑 3 例、びらん・潰瘍 2 例、移植片対宿主病 2 例、アフタ 1 例であった。口内炎は、化学療法終了後 5-7 日目に多く発現していた。
4. カンジダは、54 例中 9 例 (17%) で検出された。4 例は口腔カンジダ症を発症しており、うち 2 例は、連続して頻回に検出されたことから、定期的なカンジダ検査と口腔診査の有効性が示された。9 例中 6 例は要治療菌を有していた。
5. 小児悪性腫瘍は一旦治療が開始されると歯科治療が困難になるため、治療開始前の歯科診査と治療開始後の定期的な口腔ケアが重要である。

**Key words:** 悪性腫瘍患児, 口腔病変, カンジダ

### 緒 言

口内炎、歯肉腫脹、歯肉出血、潰瘍形成などの口腔症状は、小児悪性腫瘍、特に白血病の初発症状や化学療法などの治療に伴って発現するといわれている<sup>1-6)</sup>。これらの口腔症状は、摂食困難から全身状態へも大きく影響するため、悪性腫瘍の治療開始前から歯科医師が口腔診査や口腔管理に参加することが勧められている<sup>9-12)</sup>。そこで著者らは、新潟県立ガンセンター新潟病院小児科に入院中の悪性腫瘍に罹患した小児について、定期的に口腔診査を行い、口腔病変の発現状態を調査した。また、化学療法などの治療による全身状態の悪化に伴って発症しやすい口腔カンジダ症を予知するためカンジダ検査を行ったので報告する。

### 対象と方法

2003 年 6 月から 2004 年 9 月までの期間に、新潟県立

新潟大学歯学部口腔生命福祉学科口腔介護支援学講座  
新潟市学校町通 2-5274  
(主任: 富沢美恵子教授)

\*新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔生命科学専攻  
口腔健康科学講座小児口腔科学分野 (主任: 野田 忠教授)  
(2004 年 9 月 21 日受付)  
(2004 年 10 月 19 日受理)

ガンセンター新潟病院小児科に入院中の悪性腫瘍に罹患した小児のうち、保護者の承諾の得られた 54 名を対象とした。口腔診査は、1 か月に 1~2 回の頻度で病室を訪問し、同一検査者がベッドサイドで歯科用探針とミラーを用いて、ペンライトの照明下に行った。訪問回数は計 27 回で、1 人当たりの診査回数は、1~11 回 (平均 5.6 回) であった。口腔診査とともに、滅菌綿棒を用いて舌背表面を拭き舌苔を採取し試料とした。綿棒を直ちに検体保存輸送用培地シードスワブ<sup>®</sup>γ1 号 (栄研化学株式会社) に挿入し、実験室へ移送後、カンジダ用選択培地のクロモアガーカンジダ培地 (関東化学株式会社) に塗抹した。37℃ で 48 時間好気培養後、平板上に生育したコロニーの形態と色により、指示書に従ってカンジダの菌種を同定した。

### 結 果

#### 1. 性別・年齢別・診断別症例数

54 例の性別症例数は、男児 33 名、女児 21 名で、初回診査時の年齢は、生後 6 か月から 15 歳 1 か月に分布していた。診断別では、頻度の多い順に、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、悪性リンパ腫、神経芽腫、その他であった。その他の内訳は、横紋筋肉腫 3 例、Wilms 腫瘍、Ewing 肉腫、胎児性線維肉腫、肝芽腫、神

経膠芽腫、胚芽腫各1例であった(表1, 図1)。治療は、小児白血病研究グループ(Children's Cancer and Leukemia Study Group: CCLSG)の治療プロトコールに沿って、寛解導入療法, 強化療法, 寛解維持療法などの化学療法, 放射線照射などが行われていた。化学療法はすべて多剤併用療法であった。骨髄移植, 臍帯血幹細胞

表1 診断別症例数

診断名	男児	女児	合計(再発例)
急性リンパ性白血病	16	6	22 (1)
急性骨髄性白血病	5	7	12 (3)
悪性リンパ腫	5	2	7
神経芽腫	3	1	4 (1)
その他	4	5	9 (4)
合計	33	21	54 (9)

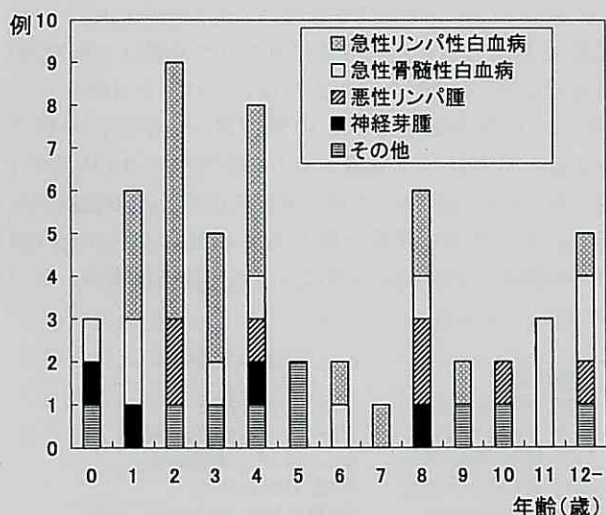


図1 初回診査時の年齢・診断別分布

移植, 末梢血幹細胞移植などの移植術を9例が受けていた。化学療法と並行して, 真菌症の予防のため, 抗真菌剤のアムホテリシン B シロップ剤の経口投与と, ポビドンヨード液による含嗽が行われていた。抗真菌剤のフルコナゾールや抗菌剤のスルファメトキサゾールを併用した症例もあった。

2. 口腔病変の発現状況

診査時に観察された口腔病変(表2)は, 頻度の高い順に歯肉の発赤・腫脹, 口内炎, 毛舌, 口腔カンジダ症, 出血斑, びらん・潰瘍, 移植片対宿主病, アфтаであった(図2)。同一症例で診査日によって異なる症状を示したものは, 重複してカウントした。54名中32名(59%)に何らかの病変が観察された。疾患別に口腔病変のみられなかったものの割合は, 急性リンパ性白血病50%, 急性骨髄性白血病25%, 悪性リンパ腫43%, 神経芽腫25%, その他44%であった。

歯肉の発赤腫脹と口内炎について, 化学療法と病変の発現時期との関連について検討したところ, 歯肉の発赤



図2 4歳女児。急性リンパ性白血病強化療法5日後の口内炎。舌尖部から側縁にかけて発赤がみられる。

表2 診断別口腔病変の有無

	急性リンパ性白血病	急性骨髄性白血病	悪性リンパ腫	神経芽腫	その他	計(例)
歯肉発赤・腫脹	5	5	1	1	1	13
口内炎	2	3	4		1	10
毛舌	4	2	1			7
口腔カンジダ症	1	1			2	4
出血斑	1			1	1	3
びらん・潰瘍		1		1		2
移植片対宿主病		1			1	2
アфта				1		1
計(例)	13	13	6	4	6	42(重複あり)
なし	11/22 (50%)	3/12 (25%)	3/7 (43%)	1/4 (25%)	4/9 (44%)	22/54 (41%)

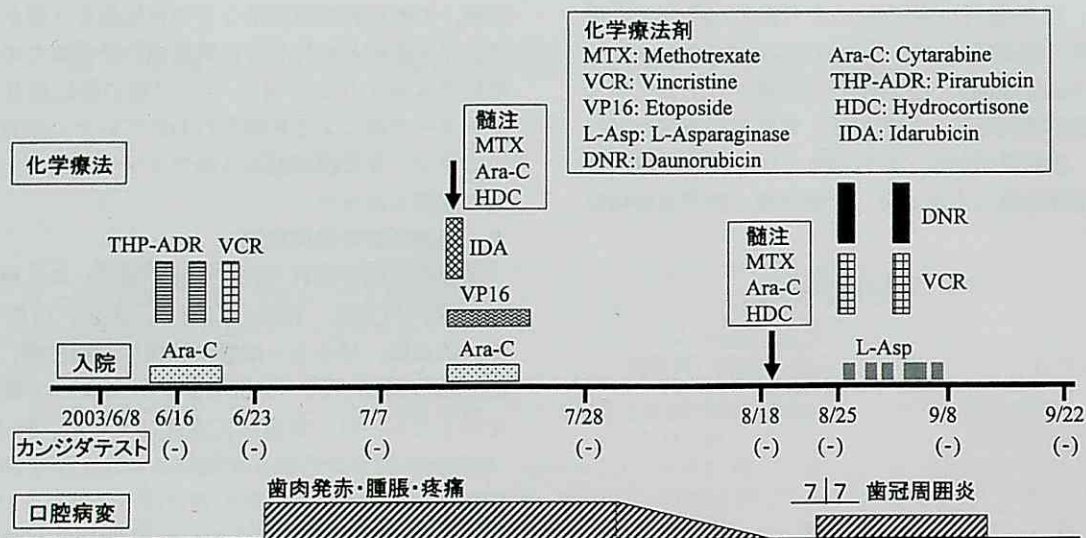


図3 化学療法と口腔病変の発現時期  
 (急性骨髄性白血病, 11歳男児。寛解導入療法3日後より歯肉の発赤腫脹が発現した。)

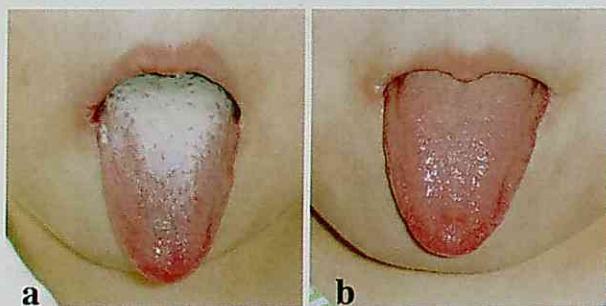


図4 4歳女児。急性前骨髄性白血病。a: 毛舌と口角炎。b: 2週間後毛舌の消失。

腫脹 13例では化学療法直後にみられたものは5例で、10日前後2例、2週間から1か月後にかけてが6例あった(図3)。口内炎を発症した10例では、化学療法の終了後5日から7日目に発症したものが9例で10日目が1例であった。毛舌は、舌背中央部に白く乳頭の延長がみられたが、消失と発現を繰り返す症例もみられた(図4)。口腔カンジダ症は4例にみられ、部位は歯肉、軟口

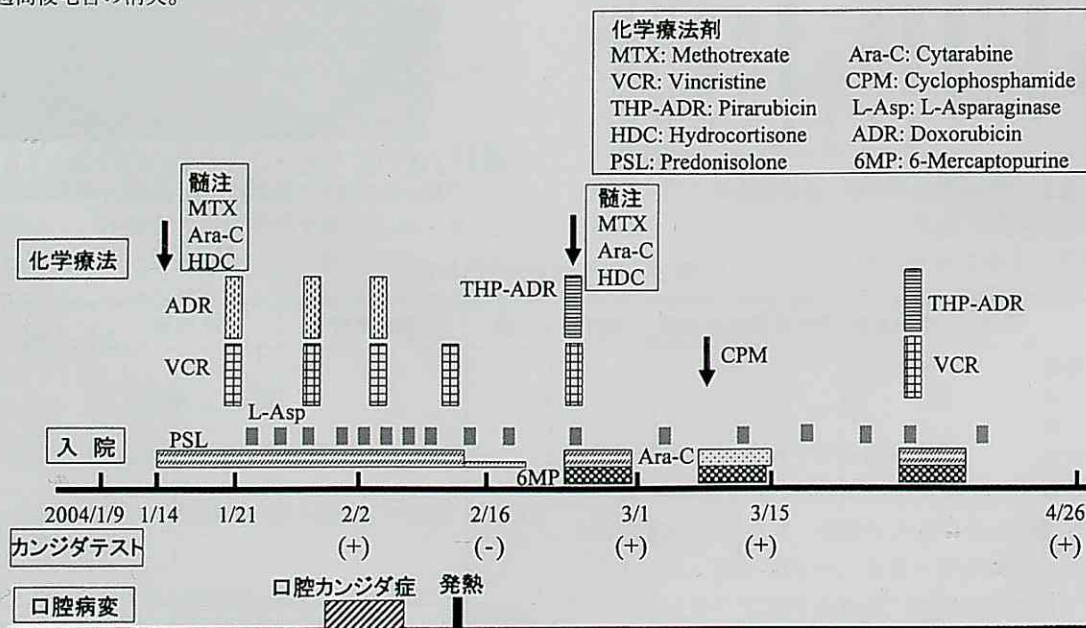


図5 口腔カンジダ症の発症とカンジダの検出  
 (急性リンパ性白血病, 3歳男児。寛解導入療法。口腔カンジダ症の治癒後も数回にわたってカンジダが検出された。)

蓋、頬粘膜であった。出血斑の3例は、軟口蓋に2例、頬粘膜に1例みられた。移植片対宿主病は2例にみられ、骨髄性白血病の再発例と Ewing 肉腫の多発性骨転移症例で舌表面が平滑となり、潰瘍形成が認められた。びらん、潰瘍は各1例ずつ舌と臼後部にみられた。アフタは、下口唇粘膜に1例みられた。

### 3. カンジダの検出と口腔カンジダ症

カンジダは、54名中9名で検出され、検出率は17%であった。同一児で、数回にわたって陽性を示す傾向があり、9名で延べ22検体が陽性であった。コロニーの形態と色によって同定された菌種は、すべて *Candida albicans* であった。陽性者には、夜間哺乳による重症齲蝕を含め未治療の齲蝕歯を有するものが6例あった。前述したように9例中4例は口腔カンジダ症を発症していた。うち1例は、発症時のみの検出であったが、他の3例は口腔病変の治療後もカンジダが検出された。検出頻度(検出回数/診査回数)は、1/10, 2/3, 6/9, 4/5であった。1例の治療経過と口腔カンジダ症、カンジダの検出時期を図5に示す。

## 考 察

小児の悪性腫瘍、特に白血病については、初発症状や治療中の口腔症状として、歯肉出血、歯肉腫脹、口内炎などが報告されている<sup>1-8)</sup>。しかしながら、多数症例について定期的な観察による口腔病変の発現・変化についての報告は少ない。そこで著者らは、継続的に口腔診査を行ない、口腔病変の発現状況を明らかにしたいと考えた。また、悪性腫瘍による全身状態の悪化および化学療法等による免疫能の低下した状態で発症しやすい口腔カンジダ症の予知のため、カンジダ検査を同時に行った。

### 1. 対象について

小児悪性腫瘍では、白血病の頻度が最も高く、中でも急性リンパ性白血病がその70-80%を占めている<sup>13)</sup>。今回の症例も54例中、22例が急性リンパ性白血病で最も多く、急性骨髄性白血病を加えると34例、63%を占めていた。症例の性別は男33例、女21例で男女比1.5:1と男児が多かった。

1985年に高橋<sup>3)</sup>は、今回と同じ病院における白血病小児について臨床研究を行い、口腔外科の立場から抜歯を主とした外科的処置についても報告している。すでに約20年を経て治療法の変遷もあり、今回著者らは小児歯科的な立場から、すべての悪性腫瘍患児を対象として、定期的な口腔診査とともに、カンジダ検査を行った。

### 2. 口腔病変について

悪性腫瘍における口腔病変の発現については、口腔組

織に対する化学療法剤の毒性による直接的な作用と、骨髄機能の抑制と免疫能低下による間接的な作用によって起こると考えられている<sup>12)</sup>。口内炎を引き起こす抗腫瘍剤としては、Methotrexate, Bleomycin, Daunomycin, Adriamycin, Actinomycin D, Fluouracil, Cytarabine, Daunorubicin, Dactinomycin, Doxorubicin などがある<sup>14)</sup>。今回の症例でも図3, 5に示すように Methotrexate や Daunorubicin, Cytarabine, Doxorubicin などが多剤併用されており、その影響が大きいことは明らかである。口腔病変の発現時期については、口内炎で化学療法後1週間頃に多く発症していた。これは、骨髄機能の抑制が強くなる時期と一致しており<sup>15)</sup>、感染に対する抵抗性が低下したことによると思われる。また、口内炎は骨髄機能の回復とともに軽減していた。

初発症状としての口腔症状の発現頻度は、急性骨髄性白血病において急性リンパ性白血病よりも高いといわれている<sup>3)</sup>。今回観察した治療経過中の歯肉の発赤腫脹や口内炎の頻度も急性骨髄性白血病で頻度が高く重症であった。これは、化学療法の相違や標的細胞の違いによる骨髄機能の抑制によるものであろう。

### 3. カンジダ検査について

カンジダは、正常細菌叢として口腔内に存在しているが、宿主の抵抗力が低下し、菌量が増加すると急性、あるいは慢性的の表在性、深在性あるいは播種性のカンジダ症を引き起こすといわれている<sup>16)</sup>。したがって、免疫機能が抑制されている悪性腫瘍患児では、口腔カンジダ症の予防・早期発見が消化管カンジダ症の予防にとっても重要である。黒川ら<sup>16)</sup>は、口腔粘膜疾患におけるカンジダ菌の検査を行い、対照とした健康な人では舌背部で17例中8例(47.1%)、大学生では21例中1例(4.8%)の検出率で、口腔粘膜疾患における検出率は、128例中69例(53.9%)であったと報告している。また、口腔粘膜疾患患者の検出者では、唾液分泌量の低下や基礎疾患、義歯の使用との関連が認められたとしている。島村ら<sup>17)</sup>は、乳歯列期小児の唾液中のカンジダを検査し、齲蝕罹患のない者では10%、多数歯の齲蝕罹患患児では74%、中でも多数の歯冠崩壊歯を有する群では100%の検出率であったと報告している。

今回は、54例中9例(17%)で検出されたが、予防的に抗真菌剤の経口投与がされていても検出される点に注意が必要である。検出例で口腔カンジダ症を発症するとは限らないが、発症した4例のうち2例は、連続して頻回にカンジダが検出されていたことから、定期的なカンジダ検査と口腔診査の有効性が示された。また、9例中6例は要治療歯を有していた。悪性腫瘍患児では、腫

瘍の治療中に齶蝕治療が困難なことから、未治療の齶蝕菌の存在によって口腔内が不潔になりやすく、カンジダの付着と増殖を促進する環境になるのではないかと考えられた。また、唾液の分泌量の低下がカンジダの検出に関係するといわれるが<sup>16,19)</sup>、今回も定量はしていないが、ほとんどの症例でピペットによる唾液採取が困難なほど分泌量が少なかった。

#### 4. 悪性腫瘍患児の口腔管理について

Simon A. R. ら<sup>2)</sup>は、小児ガン患者の口内炎や感染予防のため、0.12%のクロールヘキシジンによる含嗽が効果があると述べている。また、Hallet, K.<sup>19)</sup>は、小児ガン患者の口腔ケアに0.2%のクロールヘキシジンによる1日4回の含嗽とナスタチンシロップの服用を行っていた。しかし、クロールヘキシジンとナスタチンの同時使用は、カンジダへの効果が減るので、注意が必要である<sup>5,20)</sup>。今回の症例では、抗真菌剤のアムホテリシンBシロップの経口投与とポピドンヨードによる含嗽を行っていた。

小児ガン患者の齶蝕と口腔病変について Hallet, K.<sup>19)</sup>は、dmft/DMFTが6以上の小児では、6以下の小児に比し化学療法中の潰瘍形成の頻度が高かったと述べている。著者らの症例でも、カンジダの検出された症例では、要治療歯を有するものが多かった。小児悪性腫瘍は一旦治療が開始されると歯科治療を受けることが困難になるため、指摘<sup>19)</sup>されているように、治療開始前の歯科診査と治療開始後の定期的な口腔ケアが重要である。

#### 結 論

新潟県立ガンセンター新潟病院小児科に入院中の悪性腫瘍に罹患した54名の小児について、定期的に口腔診査を行い、口腔病変の発現状態を明らかにするとともに、カンジダ検査を行い以下の結論を得た。

1. 症例は、男児33名、女児21名で、年齢は、生後6か月から15歳1か月に分布していた。
2. 診断の内訳は、急性リンパ性白血病22例、急性骨髄性白血病12例、悪性リンパ腫7例、神経芽腫4例、その他9例であった。
3. 口腔病変は54名中32名(59%)に観察され、歯肉の発赤・腫脹13例、口内炎10例、毛舌7例、口腔カンジダ症4例、出血斑3例、びらん・潰瘍2例、移植片対宿主病2例、アフタ1例であった。口内炎の発症は、化学療法終了後5-7日目に多く発症していた。
4. カンジダは、54例中9例(17%)で検出され、4例で口腔カンジダ症を発症していた。うち2例は、連続して頻回にカンジダが検出されたことから、定期的な

カンジダ検査と口腔診査の有効性が示された。9例中6例は要治療齶蝕菌を有していた。

5. 小児悪性腫瘍は一旦治療が開始されると歯科治療が困難になるため、治療開始前の歯科診査と治療開始後の口腔ケアが重要である。

本研究遂行にあたり、御協力と御指導をいただいた新潟県立ガンセンター新潟病院小児科浅見恵子部長、小川 淳部長に深謝いたします。

本論文の要旨は、第7回ヨーロッパ小児歯科学会(2004年6月12日、バルセロナ、スペイン)において発表した。

本研究の一部は、平成15・16年度文部科学省科学研究費補助金(基盤研究(C)(2)課題番号15592161)によって行われた。

#### 文 献

- 1) White, G. E.: Oral manifestations of leukemia in children, *Oral Surg.*, 29: 420-427, 1970.
- 2) 高木 実, 石川悟朗: 白血病の口腔所見について, *口病誌*, 49: 524-534, 1982.
- 3) 高橋明彦: 小児白血病患者の口腔症状に関する臨床的研究, *歯学*, 72: 1188-1209, 1985.
- 4) 篠原 稔, 小出 武, 高石佳知, 稗田豊治, 船越禧征, 井上純一ほか: 菌交代症を呈した急性リンパ性白血病患児の口腔症状について, *小児歯誌*, 29: 144-153, 1991.
- 5) Simon, A. R. and Roberts, M. W.: Management of oral complications associated with cancer therapy in pediatric patients, *J. Dent. Child.*, 58: 384-389, 1991.
- 6) Genç, A., Atalay, T., Gedikoglu, G., Zulfikar, B. and Kullu, S.: Leukemic children: clinical and histopathological gingival lesions, *J. Clin. Pediatr. Dent.*, 22: 253-256, 1998.
- 7) 厨信一郎: 血液疾患における口腔内病変, *日口粘膜誌*, 4: 132, 1998 (抄).
- 8) 甲原玄秋, 佐藤研一: 口腔出血が初発症状の血液疾患の4例, *小児歯誌*, 39: 908-914, 2001.
- 9) Leggott, P. J.: Oral complications of cancer therapies. Oral complications in the pediatric population, *Natl Cancer Inst. Monogr.*, 9: 129-132, 1990.
- 10) Singh, N., Scully, C. and Joyston-Bechal, S.: Oral complications of cancer therapies: prevention and management, *Clin. Oncol.*, 8: 15-24, 1996.
- 11) Barker, G. J.: Current practices in the oral management of the patient undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation, *Support Care Cancer*, 7: 17-20, 1999.
- 12) Berkowitz, R. J., Feretti, G. A. and Berg, J. H.: Dental management of children with cancer, *Pediatr. Ann.*, 17: 715-725, 1988.
- 13) 杉本 徹: 腫瘍性疾患, 倉繁隆信ほか編, 標準小児科学 第4版, 医学書院, 東京, 2000, pp. 454-455.
- 14) 繁田龍雄: 抗腫瘍剤の副作用と対策, *小児科*, 22: 1033-1040, 1981.
- 15) 加藤達夫: 真菌症, 倉繁隆信ほか編, 標準小児科学 第4版, 医学書院, 東京, 2000, p. 315.

- 16) 黒川英雄, 水口禎美, 武田 忍, 中村貴司, 高橋 哲:  
口腔粘膜疾患におけるカンジダ菌との関連, 日口診誌,  
15: 26-30, 2002.
- 17) 島村和宏, 池内さとみ, 鈴木康生, 清浦有祐: 乳歯列期  
小児唾液中の *Candida* の検出と齲蝕罹患状況との関連,  
小児歯誌, 40: 206-207, 2002 (抄).
- 18) Sherman, R. G., Prusinski, L., Ravenel, M. C. and Joralmon,  
R. A.: Oral candidosis, *Quintessence Intern.*, 7: 521-532,  
2002.
- 19) Hallett, K. and Lockwood, L.: Compliance and efficacy of  
mouthcare in paediatric cancer patients, Poster No. 65, Ab-  
stracts book of 7th Congress of the Europ. Acad. Paediatr.  
Dent., Barcelona, 2004 (abstract).
- 20) Akpan, A. and Morgan, R.: Oral candidiasis, *Postgrad.  
Med. J.* 78: 455-459, 2002.

## Investigations of the Oral Lesions and Screening for *Candida* in Children with Malignant Tumors

Mieko Tomizawa, Tomoe Mitomi\* and Junko Matsuyama\*

*Department of Oral Health and Welfare, Faculty of Dentistry, Niigata University  
(Director : Prof. Mieko Tomizawa)*

*\*Division of Pediatric Dentistry, Department of Oral Health Science,  
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences)  
(Director : Prof. Tadashi Noda)*

Oral manifestations such as stomatitis, gingival hyperplasia, local hemorrhage and ulceration are seen as onset symptoms or during treatment in children with malignant tumors. Such oral lesions disturb swallowing and eating and seriously affect general health. It is, therefore, very important to prevent oral lesions in pediatric patients. For this purpose, we performed oral examinations and microbiological examination of *Candida* species at the pediatric clinic of Niigata Cancer Center Hospital between June 2003 and September 2004.

**Materials and Methods :** Fifty-four patients (22 with acute lymphoblastic leukemia, 12 with acute myeloblastic leukemia, 7 with malignant lymphoma, 4 with neuroblastoma and 9 with other malignant tumors) were examined. The patients consisted of 33 males and 21 females. Their ages ranged from 6 months to 15 years 1 month. All of the patients were undergoing remission induction therapy, consolidation therapy, maintenance therapy or radiation therapy and all were given antifungal therapy orally (Amphotericin B syrup) and povidine iodine solution as a mouthrinse. Oral examination was carried out 1–11 times per child (av. 5.6 times) at the bedside using a dental miller and explorer under a small light every 2 or 3 weeks. Coating samples taken from the dorsal surfaces of the tongues were cultured on CHROMagar *Candida* plate medium. After incubation, *Candida* colonization was confirmed.

**Results and conclusion :** Oral lesions were present in 32 patients (59%). These consisted of gingival swelling and redness in 13 patients, stomatitis in 10 patients, hairy tongue in 7 patients, oral candidiasis in 4 patients, petechia in 3 patients, erosion or ulcer in 2 patients, graft versus host disease in 2 patients and aphtha in 1 patient. Stomatitis appeared after 5 or 7 days due to the chemotherapy. *Candida* was positive in 9 patients (17%) and 4 were diagnosed with oral candidiasis. *Candida* was positive several times in two of four patients with oral candidiasis. A periodical *Candida* screening test and oral examination are therefore important. Six of nine patients had untreated caries teeth. After beginning of the cancer therapy, dental treatment is very difficult for them. Dental examination prior to cancer therapy and dental care during treatment are very important.

**Key words :** Pediatric cancer patients, Oral lesions, *Candida*