

平成30年度がんサバイバーシップ研究助成金

研究報告書
(年間)

令和2年5月25日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 国立がん研究センター東病院

住 所 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

研究者氏名 全田 貞幹



(研究課題)

頭頸部がんで化学放射線治療（CRT）を受けた患者の晚期有害事象（嚥下障害）に関する適正なfollow-up方法の確立に関する研究

平成30年8月2日付助成金交付のあった標記研究課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

【背景】

近年頭頸部癌においても臓器温存治療を受ける患者さんが増えており、化学放射線治療（CRT）が臓器温存治療として確立されるようになった。

2000 年代には 5 年生存率は 50% 程度に達し、最近では p16 陽性中咽頭がんにおいては 5 年生存率が 80% を越える治療成績となっている。生存率の向上に伴い長期生存者の追跡調査が行われるようになり、RTOG 91-11 試験の追跡調査において化学放射線療法を行った患者の死亡原因の 4 割が非がん死亡であり誤嚥性肺炎が引き金になっている可能性が示唆された。嚥下障害は Grade2 以上になると患者は食事形態の変更を余儀なくされ、流動食の摂取が精一杯な状況にも陥る。このような嚥下障害は死亡リスクにも関連する誤嚥性肺炎の誘因となり現在の標準治療により原疾患が治癒しても、晚期有害事象が患者の日常生活及び生命に大きく影響している点は改善が必要である。

長期経過のうちに起こる晚期有害事象は follow-up をしっかりとしていないと拾い上げることができず通常の様に 3-5 年経過し疾患が治癒したとみなされて定期外来が終了しているとデータ上晚期有害事象の発生はなかったことになり、適切に症例を拾い上げるには適切な follow-up の継続が必要ではないかと考える。そこで今回私たちは実態調査を行うことにより、治療後治癒した患者への適正な外来 follow-up の方法について検討する。

【目的】

国立がん研究センターにおいて根治的放射線治療を受けた頭頸部癌患者における誤嚥性肺炎の発生実態を調査する

【対象】

2013 年 3 月から 2014 年 2 月に当院で根治的放射線治療が施行された頭頸部癌患者のうち両側頸部照射を行った症例

【評価項目】

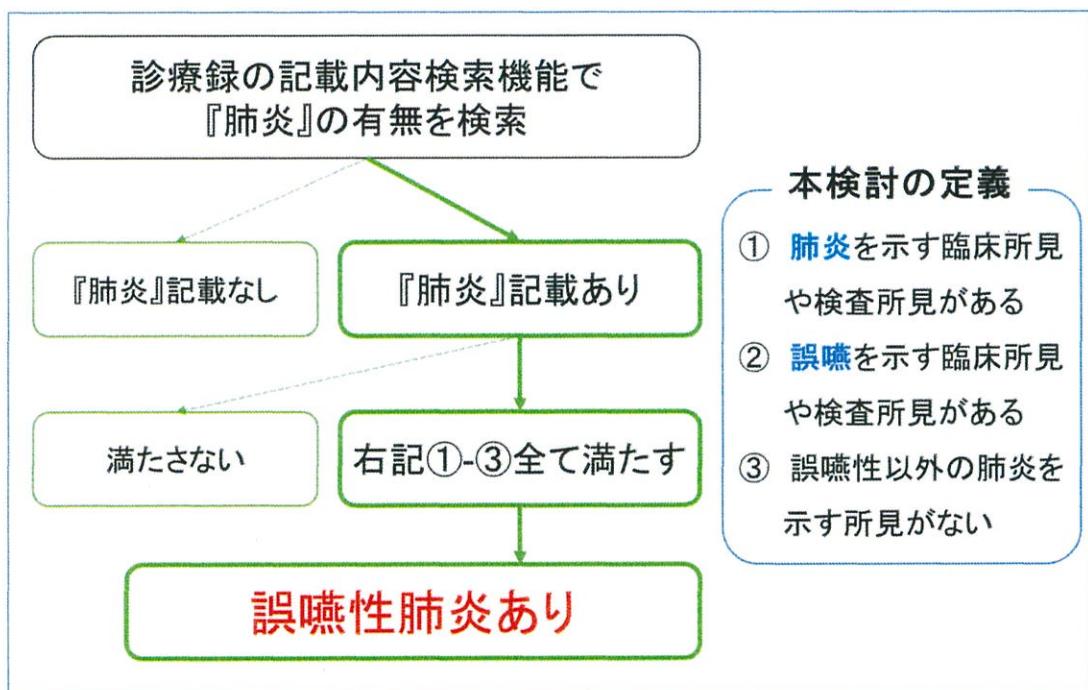
誤嚥性肺炎（累積発生率、誤嚥重症度、リスク因子）

治療成績（無増悪生存期間、死因）

【方法】

誤嚥性肺炎の有無の検索についてはまず診療録の記載検索機能で「肺炎」の有無を検索、肺炎記載がある症例についてさらに詳細にカルテ調べを行った。その結果として図 1 に示す 1-3 の定義を全て満たしたものに関して誤嚥性肺炎ありとしてた。また、複数回の誤嚥性肺炎発症がある場合は初回発症日を肺炎発症日とした。

図 1 誤嚥性肺炎拾い出しフロー

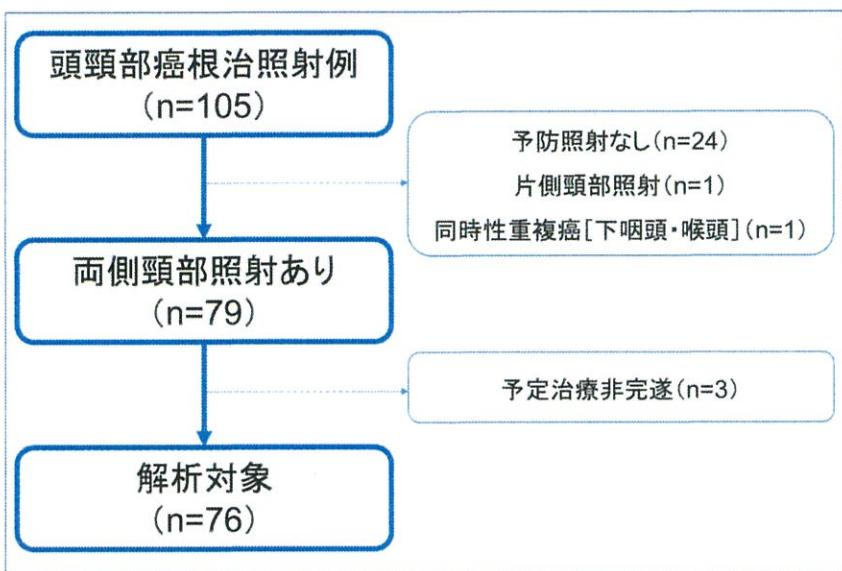


治療成績は放射線治療開始日を起算日とし、誤嚥性肺炎発生日は起算日からカルテ上「誤嚥性肺炎発生日」までとした。誤嚥の重症度は Clinical Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Ver4.0 の誤嚥の項目で grading したものを使用した。

【結果】

2013年3月から2014年2月に当院で根治的放射線治療が施行された頭頸部癌患者は105名存在し、その中で予防照射を行っていない症例(24名)、片側の頸部照射のみ行った症例(1名)、同時成長複眼を有する症例(1名)を除いた両側頸部照射を受けた患者は79名でその中から予定治療を完遂した76名を解析対象とした(図2)。

図2 実態調査 CONSORT



患者背景は年齢中央値 68 歳（範囲：33–86）、性別は男性 60 名、女性 16 名、原発巣は上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭癌が含まれており病期は Stage IV が半数以上であった。

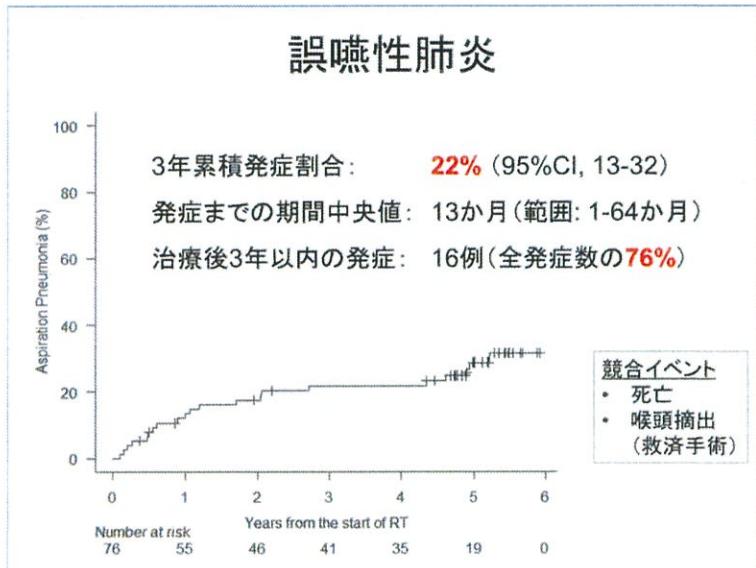
観察期間の中央値は 62 か月であった。（表 1）

表 1 患者背景

患者背景 (n=76)					
年齢中央値 (範囲)	68歳 (33-86)			RT	22 (29)
性別 (%)	男 女	60 (79) 16 (21)		CRT	28 (37)
				IC-RT	1 (1)
	上咽頭	10 (13)		IC-CRT	25 (33)
原発巣 (%)	中咽頭	25 (33)		3DCRT	14 (18)
	下咽頭	27 (36)		IMRT	62 (82)
	喉頭	14 (18)			
	I	4 (5)		観察期間中央値 (範囲)	62か月 (4-73)
	II	9 (12)			
病期 (%)	III	15 (20)			
	IVa	40 (53)			
	IVb	8 (11)			
			RT: radiotherapy		
			CRT: concurrent chemoradiotherapy		
			IC-RT: induction-chemotherapy followed by RT		
			IC-CRT: induction-chemotherapy followed by CRT		
			3DCRT: three-dimensional conformal radiotherapy		
			IMRT: intensity modulated radiotherapy		

誤嚥性肺炎の 3 年累積発症割合は 22% (95%CI: 13–32) であった。発症までの期間中央値は 13 か月で治療後 3 年以内の発症が 3/4 であった。（図 3）

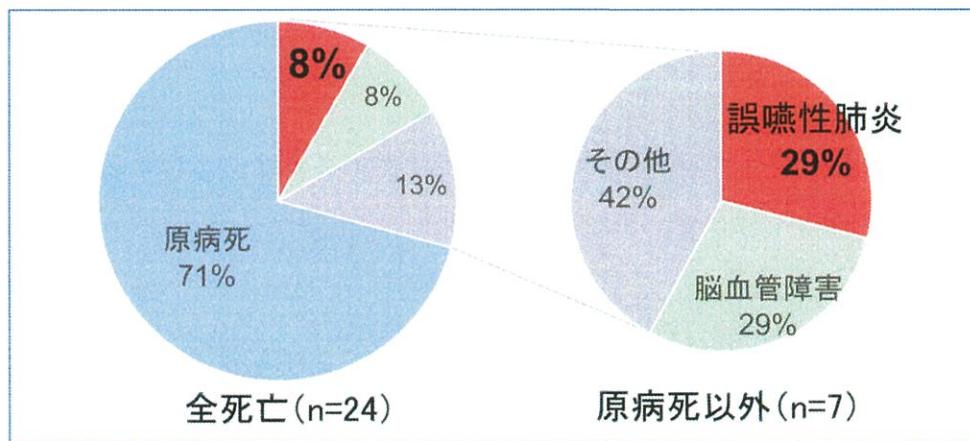
図 3 誤嚥性肺炎累積発症割合



誤嚥の重症度に関しては 36%が中等度 (grade2 以上) の誤嚥を発症しており、19%が重症であることが判った。

死因に関して期間内の死亡は 24 名ありそのうち 17 名が原病死、7 名 (29%) が他因死であった。誤嚥性肺炎が直接死因となった死亡は 2 名であった。(図 4)

図 4. 全死亡の内訳及び他因死亡の詳細



【考察】

本研究で誤嚥性肺炎の発生が予想以上に多く、しかも 2 年以内に多く 5 年以後も徐々に発生しているということが判った。

頭頸部の放射線治療は原発巣やリンパ節領域を含めた広範な照射となり、その中にはたくさんの正常組織を含んでいる。誤嚥に関連するものとして喉頭、下咽頭、舌などの大きな嚥に加え、これらを動かすために必要な小筋肉の群である咽頭収縮筋群が含まれる。筋肉は放射線治療からのダメージを受けると一度組織が崩れ、再構築する際に必ずしも同じものが再生するわけではなく硬い線維組

織として再生することがある。線維組織には伸縮性はなく残存した筋肉の動きも制限するため嚥下のために動きべき筋肉としての性能を大きく損なうことがある。線維化はすぐに起こるのではなく徐々に進行していき、何回か再生を繰り返して元に戻る場合も多いが、高齢者の場合は深刻な嚥下障害を引き起こすことがある。2000年までは長期生存自体がさほど多くなかったために治療の強度を上げる方向での治療開発が進む一方、嚥下障害を含む晚期有害事象に関する検討があまりなされてこなかった。2010年代に入り、1990年から2000年にかけて行われた大規模第三相試験に参加した患者の長期成績が公表される中で短期的には治療成績が優れている化学放射線療法が5年から10年経過した時にその晚期有害事象が直接的、または間接的に死亡につながっていることが明らかになり、全世界的な社会問題に発展している。

本邦では2000年には海外での行われている標準治療すら導入できていなかつたが近年、海外の治療と同じことができるようになり長期生存患者が増加してきたことに伴い同様の問題が発生している。

今回、私たちのグループは長期 followを行っている患者を遡及的に解析し誤嚥性肺炎が実際にどれくらいの時期にどれくらいの頻度で起こるのかについて調査を行った。

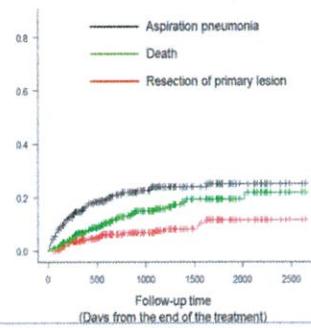
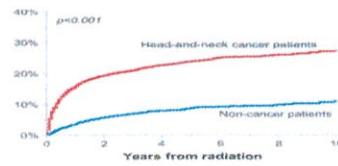
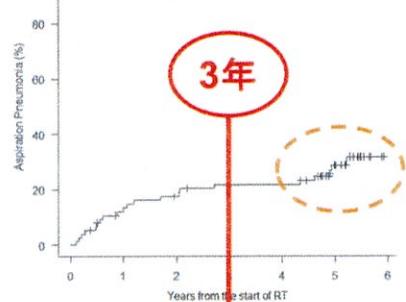
今回新しい試みとして電子カルテの検索機能を用いた肺炎の拾い出しを行ったが実際に医師が肺炎と記載しておらず、そのキーワードから検索できた患者の画像情報から肺炎であることを判断した症例も多くあり、実臨床では医師の判断において過小評価されている可能性が示唆された。

誤嚥性肺炎の累積発症割合は3年で22%であったが他の報告も20%前後であり拾い出しそしては成功したと考えられる。誤嚥性肺炎の半数以上が2年内に起こっており、その期間は腫瘍の再発時期とも重なるため日常臨床の中で腫瘍の再発だけでなく肺炎の有無も同時に診療項目に入れることで早期発見が可能であると考えられた。一方4年を越えてからも肺炎の発症は続いており、腫瘍の再発についてあまり心配がなくなってからも定期的な受診が必要なことが示唆された。(図5)

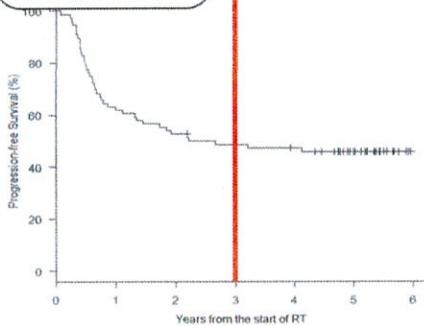
図5. 誤嚥性肺炎累積発生割合と無増悪生存割合の関連及び過去の報告

誤嚥性肺炎累積発症

考察



無増悪生存



- 誤嚥性肺炎の累積発症は既報と同様のパターン
- 誤嚥性肺炎はまず治療後3年内に多く、癌の再発/増悪と同様に警戒すべき
- 一方、5年目以降の発症も無視できず、長期経過観察の必要性が示唆される

他因死に関しては脳血管障害と同程度誤嚥性肺炎による死亡が確認されていた。誤嚥性肺炎が直接の原因となったものしか拾い出せなかつたが、間接的に肺炎が影響しているものを含めるとさらに高頻度に誤嚥が関与している可能性がある。

頭頸部癌の根治治療は非常に強力である一方生存成績も良好であるため、これらを変更することは現実的ではない。しかし Follow-up の精度を上げ早期発見に努めることで直接的、間接的に死亡原因となっていた誤嚥性肺炎を治療することは可能だと考える。

今後の検討において意図的に肺炎を follow-up で拾い上げるすることで見かけの誤嚥性肺炎の発生頻度は増える可能性があるが、これらを適切に治療することにより頭頸部癌の根治治療の治療成績全体の底上げにつながると考えられる。

【結語】

頭頸部癌根治治療後の誤嚥性肺炎 3 年累積発症割合は 22% であり、意図的な follow-up の必要性が示唆された。今後具体的な follow-up の頻度、検査方法などを検討し医療者側の実施を促すとともにそれに伴う検査の保険点数の見直しなど検討していくべきと考える。