

## 原著論文

## 加速多分割照射で治療された 頭頸部悪性腫瘍患者の QOL 評価

柴山 千秋\*, 仲澤 聖則\*, 中村 道子\*  
放射線治療看護師グループ\*\*

加速多分割照射 Accelerated hyperfractionation (以下 AHF) で治療された頭頸部悪性腫瘍患者49名に対し、放射線治療開始時、治療中毎週、終了時、治療終了後は6ヵ月迄の全診察時にのべ493回の Quality of Life (以下 QOL) 調査を行ない、AHFが患者の QOL に及ぼす影響を評価した。全身的 QOL は治療中経時的に低下し、治療終了後約4ヵ月でほぼ治療前値に回復した。頭頸部 QOL では、咽頭・口腔の痛み、唾液分泌、嚥下に関する QOL の低下が治療3週目から終了時に顕著であった。AHFによる治療中の QOL は従来の標準分割照射法より低下傾向にあったが、痛み、嚥下に関する QOL 低下は一時的であり、治療後2～3ヵ月で治療前の状態に回復した。一方唾液分泌に関しては治療後も長期間 QOL 低下が遷延した。唾液分泌低下が治療中から治療後の患者の QOL に大きな影響を及ぼしていると考えられた。

(キーワード：加速多分割照射，頭頸部悪性腫瘍，Quality of Life)

### I 背景

頭頸部は咀嚼，嚥下，発声，構音等の機能に関与し、また整容的印象にも大きく影響を与える部位である。それゆえに頭頸部悪性腫瘍の治療では腫瘍の制御のみならず、機能・形態の温存が患者の Quality of Life (以下 QOL) と社会復帰に非常に重要となる。一般に放射線治療は機能・形態の温存という点では外科的切除より優れている。また頭頸部悪性腫瘍の多くは比較的放射線感受性の高い扁平上皮癌であり、放射線治療による根治性も高い疾患群である。このような理由から早期腫瘍の根治照射として、また進行症例では術前あるいは術後照射として放射線治療が積極的に施行されてきた。

放射線の生物効果は、総照射線量、照射期間と一回線量に依存する。この総線量、分割回数、治療期間の関係を時間的線量配分といい、現在最も標準的な時間的線量配分は、一回線量を2 Gy 前後とし、一日1回、週5回照射、1週間の線量として10Gy 前後の照射を行い、総線量約60～70Gy を30～35分割、総治療期間6～7週

で照射する方法である(以下標準法)。この標準法を基に、様々な時間的線量配分が試みられており、1979年頃から欧米を中心に一日に複数回照射する多分割照射が行われるようになった。1997年に多分割照射と従来法とのランダム比較試験を多数分析したメタアナリシスが報告され、多分割照射が有用である疾患は、頭頸部癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、脳腫瘍等とされた<sup>1,2)</sup>。頭頸部扁平上皮癌の腫瘍制御は照射期間依存性が高く、総線量依存性は低いが生物学的等価線量依存性は高い。これは治療中に腫瘍の増殖速度が一層短縮する加速再増殖が起こり易いためであるとされている<sup>3)</sup>。実際の臨床でも照射期間の延長が治療成績低下を生じるとの報告がある<sup>4,5)</sup>。したがって照射を短期間で終了させ、加速再増殖の影響を抑えれば腫瘍制御率の向上が期待できる。自治医科大学放射線治療部門ではこの観点に立ち、多分割照射の中でも照射期間の短縮を狙う加速多分割照射 Accelerated hyperfractionation (以下 AHF) を実践している。頭頸部悪性腫瘍の根治照射に採用している

\* 自治医科大学 放射線医学教室

\*\* 自治医科大学附属病院看護部

時間的線量配分は一回線量を1.4~1.5Gyとし一日2回、週10回照射、総線量60~63Gyで分割回数40~45回、総治療期間約4週である。当院における喉頭声門部扁平上皮癌の5年局所制御率は標準法79%に対し、AHF98%と非常に良好である<sup>6)</sup>。一回線量と総線量を抑える照射法は放射線生物学的にも正常組織の晩期障害を下げるという利点があり、臨床データもそれを支持する結果となっている。良好な腫瘍制御と低晩期障害とが我々がAHFを選択している根拠である。

頭頸部領域の放射線治療では咽頭炎、皮膚炎などの急性障害、さらには唾液分泌障害、味覚異常などの慢性障害を多少は容認して治療を行うことが一般的である。回復可能な早期反応は悪性腫瘍の治療としては許容範囲内という考えが根底にあるため、治療が患者のQOLにどの程度影響を与えるかの評価は従来不十分であった。しかし近年はこの点を見直し、QOLを治療選択の要素の一つとする考え方が広がってきて

いる。総治療期間を短縮するAHFは、正常組織の早期反応を標準法より増強する。患者に十分な診療情報を提供した上で治療選択をしてもらう時代の中では有害事象に関する情報提供も不可欠である。その際に漠然と起こりうる有害事象を列挙するだけでなく、頻度の高い有害事象や、それがどの程度生活に影響を与えるかを或る程度定量的に患者に示すことが必要とされる。本研究の目的は頭頸部悪性腫瘍に対するAHFが患者のQOLに及ぼす影響を定量化し、その結果を標準法と比較検討することである。

## II 対象と方法

### A 対象症例

2004年4月から2005年3月に自治医科大学附属病院で一日二回照射のAHFを施行した頭頸部悪性腫瘍患者の中で病名告知と病状説明を受け、かつ治療開始時に調査票記入が可能と判断された61名に継続的調査を開始した。この中で6ヵ月以上継続して調査可能であった49名が本

表1 患者背景

		症例数
年齢	30-86歳 (中央値66)	
性別	男性	33
	女性	16
PS *	0-1	49
原発部位	喉頭	23
	上咽頭	3
	中咽頭	4
	下咽頭	5
	口腔	12
	唾液腺	2
化学療法	併用	20
	非併用	29
臨床病期	I期	8
	II期	20
	III期	9
	IV期	8
	再発/不明	4
放射線治療	一回線量	1.3-1.5Gy (中央値1.5)
	総線量	50-64Gy (中央値61)
	治療期間	28-36日 (中央値29)
	根治照射	38
	術後照射	10
	緩和照射	1

PS \* : performance status

研究の対象である。対象の内訳を表1にまとめた。対象の年齢は30から86歳，中央値66歳，男性33名，女性16名である。治療開始時の全身状態 (performance status : PS) は全例0あるいは1と良好であった。原発部位は喉頭23例，上咽頭3例，中咽頭4例，下咽頭5例，口腔12例，唾液腺2例であった。手術施行例は10例，化学療法併用は20例であった。臨床病期分類ではI期8例，II期20例，III期9例，IV期8例，再発もしくは病期不明4例であった。放射線治療は一回線量1.3~1.5Gy(中央値1.5Gy)，総線量50~64Gy(中央値61Gy)である。一日二回照射，照射間隔4.5時間，総治療期間は28~36日(中央値29日)であった。全例照射中の嚥下障害と粘膜炎，疼痛について National Cancer Institution Common Terminology Criteria for Adverse Events version3.0 (NCI-CTCAE) を用いて評価した。

## B QOL 調査票

調査票には日本放射線腫瘍学会 (JASTRO) が作成した頭頸部放射線治療用 QOL-RTI/H&N 日本語版2002(全般用，頭頸部用モジュール)を使用した<sup>7)</sup>。この調査票は全般的 QOL 測定用と頭頸部用質問から成っている。全般用には24項目の一般的質問と点数としては集計しない包括的質問1項目があり，頭頸部用は14項目の質問がある(表2)。全ての解答は0から10点迄の11段階評価で，全般用の最高点は合計240点，頭頸部用は合計140点となり，点が高いほど QOL は高いと評価される。

## C 集計方法

調査票にはいくつかの否定的な質問が含まれており，それらは集計に際し患者が選択した点数を逆転させる必要がある。全般用項目：4~7，9，11，13，19，22，頭頸部用項目：26，27，29，30，32~34，37 では10から選択点数を減じた値をそのスコアとして算出した後に合計スコアの集計を行う。また回答率が50%未満の調査票は解析から除外する。欠損項目がある調査票の合計スコアは，以下の修正合計スコアとして算出する。

修正合計スコア = (回答が得られた項目の合計スコア)

× (総項目数) ÷ (回答が得られた項目数)

## D 調査方法

調査票は患者の直接記入を原則とし，直接記入が不可能な場合はインタビューでの記入とした。治療中は治療開始時，治療中1週目，2週目，3週目，4週目，終了時に施行した。大部分の患者では4週目の調査は終了時調査として施行された。治療終了後は経過観察のための受診時に毎回施行した。治療終了からの期間を月単位で算出した。経過月数の開始日を基準に，月数半ばまでは繰り上げ，半ば以降は繰り下げで経過月数とした(例：治療後2.4ヵ月→治療後2ヵ月。治療後4.7ヵ月→5ヵ月)。同経過月内に複数回調査が施行された例では繰り上げ，繰り下げ期間が小さい方を採用した(例：3.1ヵ月と3.4ヵ月に調査が施行された例では3.1ヵ月のスコアを3ヵ月時のスコアとして採用)。調査は継続施行中であるが，今回は6ヵ月時点までの QOL 評価を行なった。

## III 結果

放射線治療は全例が治療計画立案に沿って完遂し，途中脱落例は認められていない。

嚥下障害については NCI-CTCAE グレード 1：3例，グレード2：37例，グレード3：9例 粘膜炎はグレード1：1例，グレード2：11例，グレード3：37例，疼痛はグレード1：2例，グレード2：36例，グレード3：11例であった。

QOL 調査施行回数のはのべ493回で，治療開始前49例，治療1週目42例，治療2週目40例，治療3週目42例，治療終了時47例，治療後1ヵ月38例，治療後2ヵ月29例，治療後3ヵ月24例，治療後4ヵ月25例，治療後5ヵ月19例，治療後6ヵ月30例であった。治療中の調査施行回数のばらつきの理由は調査未施行，氏名未記入の調査票，回答率50%未満の調査票などであった。治療後の調査施行回数のばらつきは担当医師の経過観察間隔の差によることと患者の不来院が主たる要因であった。

全患者の全般的スコアと頭頸部スコアの合計平均値の経時的推移を図1に示す。またスコア化しない第25項目を除く1~39全項目ごとの全患者の平均値の経時的推移を図2に示す。

全般的 QOL での治療開始時のスコア合計平

表 2 QOL-RTI/H&N 日本語版2002<sup>7)</sup>

次の質問項目に関して、あなたが最近一週間どのように感じたかを、最も適切に表す数字に○印をつけてください。

例： 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 全く違う そのとおり

#### 全管用 (QOL-RTI)

1. 私の外見は現在の病気が診断される前と変わりません。
2. 食欲は正常です。
3. 食事を楽しんでます。
4. 吐き気に悩まされています。
5. 体がだるく感じます。
6. 現在の病気の治療を受けるのが恐く感じます。
7. 医療費や生活費などお金のことが心配です。
8. 明るい気分です。
9. 治療部位の皮膚が不快です。
10. 将来に希望がもてます。
11. 気持ちがくじけそうです。
12. 友人や家族に会うのが楽しみです。
13. 治療のため仕事、学校や日常生活に支障が出ています。
14. 外出して、買い物など何かしたい気分です。
15. 生活には満足しています。
16. 私は現在の治療のスタッフに支えられています。
17. 私は家族や友人に支えられています。
18. 私は神様やなにか超越した存在によって支えられています。
19. 病気によって自分で身の回りのことをすることに支障をきたしています。
20. 一般的には私は健康です。
21. 思い通りに生活できています。

以下の3項目は、病気になる前と、後を比べて変わったかどうかについてお答えください。

22. 痛みを感じます。
23. 性生活に満足しています。
24. 良く眠れます
25. 全体としての先週の生活は良いものでした。

#### 頭頸部用質問 (QOL-RTI/H&N)

26. 口の中が痛いと感じます。
27. 喉 (のど) が痛いと感じます。
28. 唾液 (だえき) の量は普通です。
29. 唾液 (だえき) がネバネバしています。
30. 口や喉 (のど) がネバネバして、食事や息をするのが大変です。
31. 食べ物の味は普通に感じられます。
32. 自分の顔や首の容貌が気にかかります。
33. 自分の話すことを他人は聞き取りにくいと思います。
34. 咳 (せき) がでて困ります。
35. 以前と同じ様にものを噛むことができます。
36. 普通の食べ物を食べています
37. 食堂で食事したり、他人と一緒に食事をするのが恥ずかしいと思います。
38. どんな食べ物でも、苦もなく飲み込むことができます (肉やパンを含む)。
39. どんな飲み物でも、苦もなく飲めます。

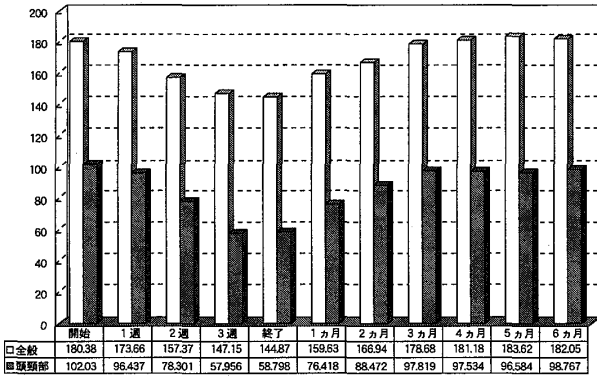


図1 全患者のQOL合計スコア 全般的QOLと頭頸部QOLの平均値の経時的推移

均値は181.4, 治療終了時は144.9であった。治療開始後は経時的に低下し, 治療終了時から1ヵ月後に最低値となったが, 治療後4ヵ月で181.2とほぼ治療前値に回復した。

全般的QOLの項目ごとの変化をみると開始時の平均スコア7.5に対して項目6治療に対する恐怖感(図2b), 項目13治療による日常生活への支障(図2d), 項目18信仰による支え(図2e)はいずれも5.0と低値であった。これらの開始後のスコア推移をみると, 項目6は開始後1週から上昇し, 項目13も治療終了後上昇して

図2 a ~ i 全項目別QOLスコアの平均値の経時的推移

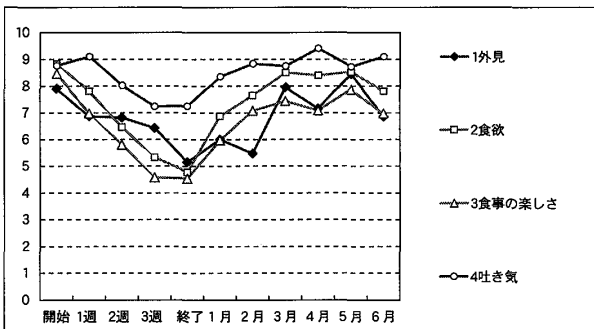


図2 a

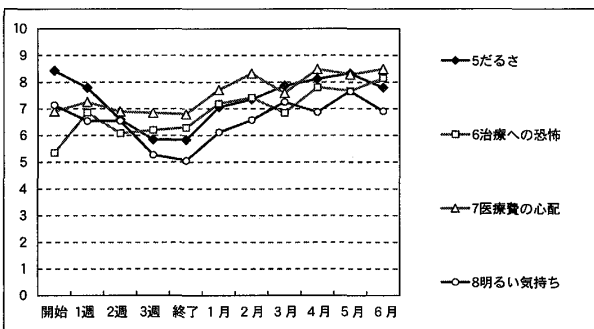


図2 b

いるが, 項目18信仰に関しては経過中の変動は殆どなかった。その他に治療開始時と経過中のスコアの変動が少なかった項目は10将来への希望(図2c), 12知人に会う楽しみ(図2c), 16医療スタッフの支え(図2d), 17知人の支え(図2e), 20一般的健康さ(図2e), 23性生活(図2f), 24睡眠(図2f)であった。精神的な支えや家族・知人に関する質問は時期による変動が少なかった。一方開始時スコアからの低下が著しい項目は2食欲(図2a), 3食事の楽しみ(図2a), 22痛みについて(図2f)であった。これら3項目の変化は全般的QOLの合計スコアの変化と相関していた。

頭頸部QOLの治療開始時のスコア合計平均

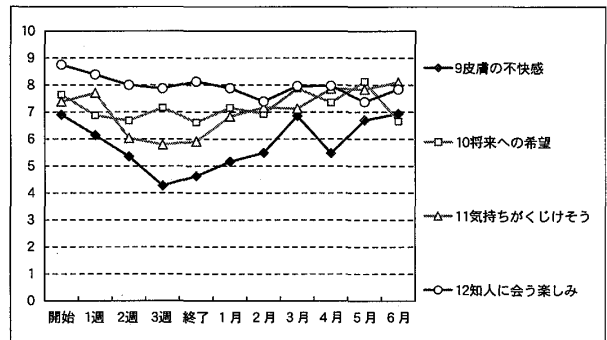


図2 c

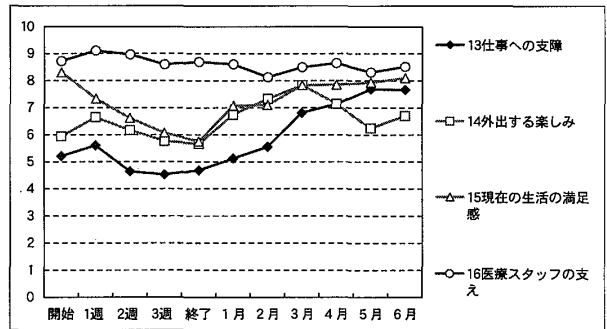


図2 d

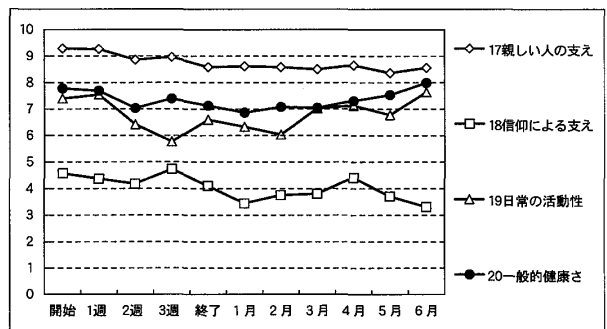


図2 e

値は102.0, 治療終了時58.8と治療による著しい低下を認めた, 治療後のスコアは1ヵ月76.4, 3ヵ月97.8, 6ヵ月98.8であり, 治療後3ヵ月で治療前値近く迄の回復が得られた。

頭頸部 QOL の項目ごとの変化をみると痛みに関する項目2口腔痛(図2g), 27咽頭痛(図2g), 唾液分泌に関する項目28唾液の減少(図2g), 29唾液の粘性増加(図2g), 30喉がネバネバする(図2g)と, 食事に関する項目31味覚(図2h), 35咀嚼(図2i), 37他人と食事するのが恥ずかしい(図2i), 38固形物の嚥下(図2i), 39流動物の嚥下(図2i)での低下が顕著であった。これらの多くは治療終了後経時的に改善したが, 唾液分泌に関する3項目

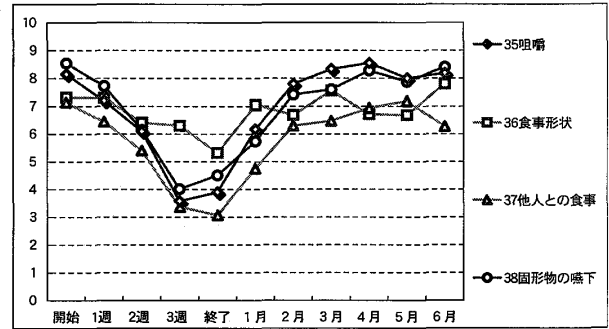


図2 i

の治療前値からの解離は治療後3ヵ月平均-2.17, 6ヵ月平均-2.10であり, 治療後も長期にわたり QOL 低下が遷延した。

全対象の中から原発部位により喉頭, 上・中・下咽頭, 口腔の3群にわけ, 各群の全般的 QOL, 頭頸部 QOL のスコアの経時的推移を図3~5に示す。喉頭群は23例中1例のみ術後照射例である。咽頭群12例は全例根治照射で術後照射例は含まれない。口腔群は12例中8例が術後照射例である。

喉頭群では開始時のスコアが全般的 QOL189.9, 頭頸部 QOL110.2であり, とともに全体平均より高い。治療中3週目からスコア低下を生じるが, 治療後2ヵ月で頭頸部112.0と治療前値に回復し, 全般的でも3ヵ月で192.9と治療前に復した(図3)。治療後6ヵ月では両 QOL とも治療前より高い値となっている。喉頭群の頭頸部 QOL の項目別スコアの経時的推移を図6に示す。喉頭症例の治療中の QOL 低下の要因は咽頭痛とそれに伴う嚥下に関する苦痛にあることが解る。喉頭疾患の最も多い主訴である嘔声に関する質問項目33は治療前平均値3.7と

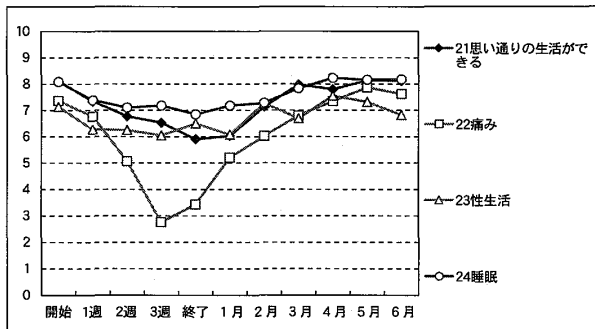


図2 f

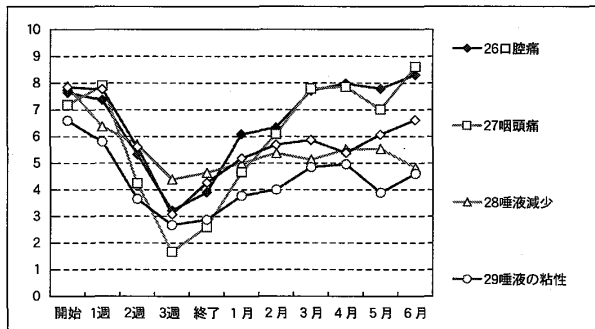


図2 g

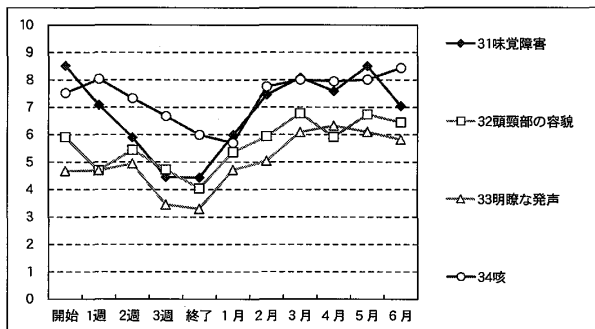


図2 h

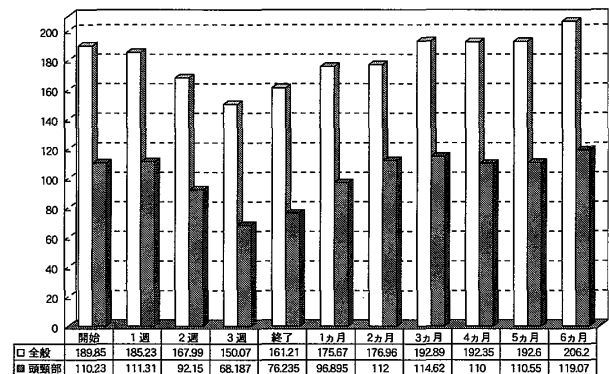


図3 喉頭群の QOL 合計スコア 全般的 QOL と頭頸部 QOL の平均値の経時的推移

非常に低値であるが、治療終了後6ヵ月では7.1と大幅に上昇した。治療により症状が改善しQOLの上昇が得られたことがわかる。

咽頭群の開始時のスコアは全般的QOL171.0、頭頸部QOL109.0であった。この群の頭頸部スコアは治療開始時には全体平均と同等であるが、治療中1週目89.0、2週目46.0、3週目31.0、治療終了時33.0と治療開始後に急激に低下する。治療終了後スコアはやや上昇するが治療後3ヵ月以降でも治療前値への回復は得られず、逆に6ヵ月目の値が4ヵ月、5ヵ月目より低下する結果であった(図4)。

咽頭群の頭頸部QOLの項目別スコアの経時的推移を図7に示す。痛み、唾液分泌に関する質問項目で治療開始後著しいスコアの低下があり、それに伴い味覚、食事に関する項目でも低値となっている。唾液分泌量と粘性に関する項目28、29は治療終了後もスコアが1~4と低値のまま推移するのみでなく、4ヵ月、5ヵ月目より6ヵ月目のスコアが低値であった。これに

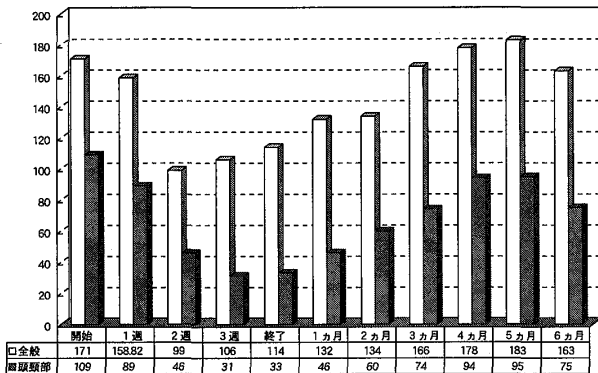


図4 上・中・下咽頭群のQOL合計スコア 全般的QOLと頭頸部QOLの平均値の経時的推移

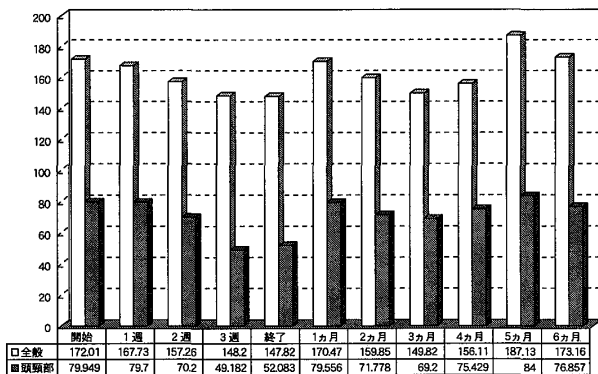


図5 口腔群のQOL合計スコア 全般的QOLと頭頸部QOLの平均値の経時的推移

同調する形で味覚異常、固形物の嚥下、食餌の形状に関する項目での6ヵ月目スコア低下が観察された。

口腔群は開始時の全般的QOL172.0、頭頸部QOL79.9と後者が全体平均より著しく低値であった(図5)。術後例が3分の2を占めること

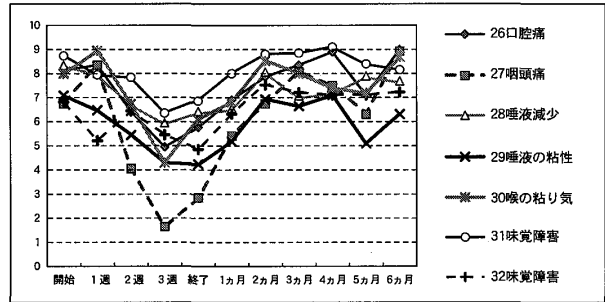


図6 喉頭群の頭頸部QOL 全項目別スコア平均値の経時的推移

図6 a

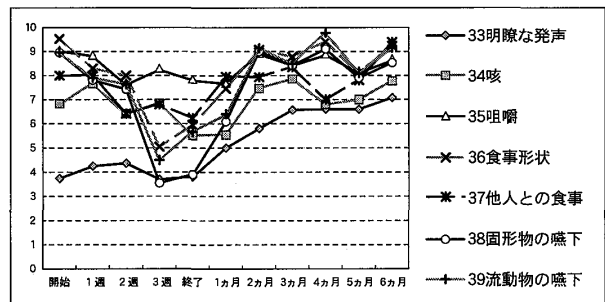


図6 b

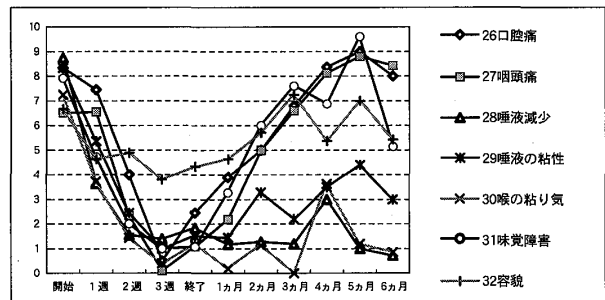


図7 上・中・下咽頭群の頭頸部QOL 全項目別スコア平均値の経時的推移

図7 a

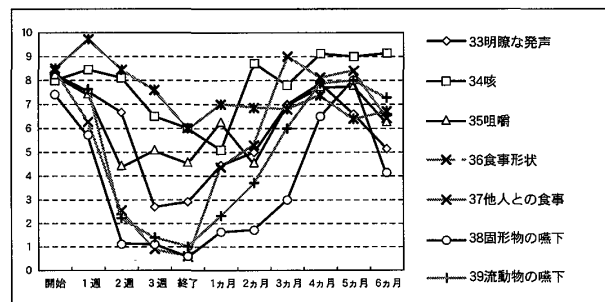


図7 b

がその主因と考えられる。治療中にスコアが低下するのは他の疾患群と同様であるが、治療終了後のスコアの変動が少ない点が他の群と異なっていた。

#### IV 考察

医療における QOL 重視の姿勢はすでに一般的なものである。治療による身体的侵襲が大きく、治療期間も長い癌治療の領域では QOL 維持は特に重要な課題である。QOL を治療法の有用性評価の因子として採択した研究も増えつつある。QOL を客観的に評価比較するためには定量化が必要であり、種々の QOL 調査票が使用されている。今回我々が使用したのは QOL-RTI 日本語版 2002 (全般用、頭頸部用モジュール)<sup>7)</sup> である。この調査票は本邦における放射線治療患者の QOL 評価法を確立するために日本放射線腫瘍学会が作成したものである。放射線治療は局所治療であり、全身性の侵襲は手術や全身化学療法より小さいが、局所の反応は特に治療後半では非常に強くなる。局所治療であるが故に照射部位により患者に与える影響は異なる。従ってより正確な QOL 評価には照射部位あるいは疾患別の内容の評価票が不可欠である。QOL-RTI 日本語版はその観点で作成されており、頭頸部用モジュールは口腔・咽頭痛、唾液分泌、味覚、容貌、発声、咳、咀嚼、嚥下に関する詳細な質問で構成されている。

この調査票を用いた臨床報告は現在のところ、調査票開発の際の JASTRO QOL 評価研究グループの報告のみである<sup>7,8,9)</sup>。この JASTRO 研究グループには我々も参加しているが、その対象の大部分は標準法による照射例である。頭頸部腫瘍全体の報告では全般的 QOL スコア平均は開始時 177.7、治療 4 週から終了時が最も低スコアで 157.8~159.8 (再現性評価のため 4 週目に 2 回調査施行)、頭頸部 QOL スコア平均は開始時 109.0、治療 4 週目 77.2~77.3 である。この研究では照射後の調査は治療開始から 3、6、12、24 ヶ月の時点で施行されているが、3 ヶ月時点で全般、頭頸部ともスコア値の上昇があり、全般用では 3 ヶ月、頭頸部用では 12 ヶ月で治療前値に回復している。スコアの経時的変化に関しては、我々と JASTRO グループの結果とは

概ね同様である。しかしながら治療開始時と最低スコアの差は、我々では全般用 -35.5、頭頸部 -44.0 であり、JASTRO グループの全般用 -19.9、頭頸部用 -31.8 とは約 15 点の差が生じている。治療中の QOL の低下は標準法より AHF で著しいといえる。

JASTRO 研究グループでは早期喉頭癌のみを抽出し QOL-RTI 調査票により QOL 評価を別に報告しており<sup>9)</sup>、やはり照射は標準法が主である。全般用スコアの平均値は開始時 182、治療終了時 168、3 ヶ月時点 193、6 ヶ月時 201 であり、頭頸部スコアの平均値は開始時 109、治療終了時 87、3 ヶ月時点 109、6 ヶ月時 114 と報告されている。喉頭癌症例の治療開始時スコアと経過中の最低スコアの差は、我々では全般用 -39.8、頭頸部 -42.0 であり、JASTRO グループの全般用 -14.0、頭頸部用 -21.7 とやはり大きな差が生じている。早期喉頭癌についても治療中の QOL の低下は標準法より AHF で著しいといえる。だが低下の著しい頭頸部スコアも治療後 2 ヶ月で前値に回復している。

頭頸部悪性腫瘍の放射線治療における有害事象の中心は、粘膜炎と唾液腺機能低下である。被照射粘膜の広さと唾液腺照射の有無は有害事象発生に関する重大な因子となる。標準的照射範囲は疾患ごとに異なり、今回我々の結果でも疾患群により QOL スコアの推移に大きな違いが認められた。口腔群は術後例を多く含み、開始時すでにその影響による QOL 低下があるため比較対象からは除外し、喉頭群 23 例と咽頭群 12 例で比較を行なった。喉頭声門癌の場合放射線治療の照射野は喉頭に限局し、声門上癌の場合も下顎角付近までの照射範囲である。一方咽頭腫瘍の場合は上・中・下咽頭とも早期例、進行例に関係なく照射野は頭蓋底から鎖骨上窩までとなる。粘膜炎を反映すると考えられる口腔痛 (質問項目 26) と咽頭痛 (同 27) について喉頭群と咽頭群を比較すると両群には異なる傾向が見いだされ、被照射粘膜の面積の差が頭頸部の QOL スコアの差となって現れている。治療開始時と治療 3 週目の差を痛みに関する 2 項目で比較すると、喉頭群、咽頭群各々で口腔痛: -5.0, -7.8, 咽頭痛: -3.1, -5.0, といずれも咽頭症例で大きくスコアが低下している。



また口腔・咽頭痛の QOL スコアが治療前値に回復するのは、喉頭群では治療後 2 ヶ月、咽頭群では治療後 3 ヶ月であり照射終了後の回復時期にも差が認められる。照射領域の広い咽頭群では粘膜炎が遷延し、QOL スコア低値が治療終了後も長期に及ぶと考えられる。

頭頸部悪性腫瘍放射線治療に関する 33 のランダム比較試験 (6181 症例) の粘膜炎を調査した Trotti らの報告<sup>10)</sup>によると、粘膜炎は全体の 80% に観察され、特に grade 3 ~ 4 の急性反応は標準法群 34%、多分割照射群 56% であった。また入院を余儀なくされた 700 人の分析では、多分割照射の患者が 32% であったのに対し、標準法ではわずかに 5% であった。照射期間の短い多分割照射では標準分割照射より粘膜炎が重篤化するといえる。この分析で採り上げられた多分割照射は一回線量、総線量、分割回数、休止期間の有無など様々ではあるが、我々の AHF でも喉頭群 23 例中 7 例は粘膜炎グレード 2 で、その他 16 例はグレード 3 であった。一方咽頭群では 12 例全員がグレード 3 の粘膜炎を呈した。喉頭群で粘膜炎がグレード 2 であった 7 例はいずれも化学療法非併用群であり、化学療法併用が粘膜炎を増強していると考えられるが、咽頭群に関しては化学療法非併用の 4 例を含むが粘膜炎は全てグレード 3 であった。粘膜炎は AHF により重篤化し、かつ化学療法の併用でさらに増強すると考えられた。また粘膜炎により生ずる嚥下困難についても喉頭群ではグレード 3 は 23 例中 1 例のみ、咽頭群では 12 例中 7 例であった。QOL 調査の嚥下に関する二項目 (固形物の嚥下と流動物の嚥下) のスコアの推移は前記の口腔痛、咽頭痛二項目と相関し、治療中から治療後数ヶ月スコアの低下が顕著であった。特に咽頭群では照射後 4 ヶ月でやっと治療前値への回復が見られた。AHF による重篤な粘膜炎が患者の QOL 低下の要因であると考えられた。しかしながらこういった重篤な急性反

応にも関わらず、今回対象に治療からの脱落例は認められなかった。咽頭症例でも治療後 3 ~ 4 ヶ月で粘膜炎による痛みからの回復が認められている。これは放射線による急性障害は回復可能で、粘膜炎による QOL 低下は一時的ものであることと、適切な疼痛管理、補液、中心静脈栄養等の管理で放射線治療の中断を避けることが可能であることを示している。

唾液腺照射の影響では両群には更に大きな差が認められる。喉頭症例では唾液腺の大部分は照射野外であり、咽頭症例ではほぼ完全に唾液腺を照射野内に含む。頭頸部 QOL の項目 28 : 唾液の量, 29 : 唾液腺粘性, 30 : 口や喉のネバネバの 3 項目の両群の平均スコアの推移を表 3 に示す。咽頭症例で唾液分泌低下が著しく QOL を低下させていることが如実に示されている。

頭頸部腫瘍の放射線治療後粘膜炎は数ヶ月で改善するのに対し、唾液分泌低下は年余にわたり持続し、患者の苦痛の主因となる。従来は唾液腺分泌低下と治療中の QOL との相関は強いとされ、その改善を目的とした塩酸ピロカルピン投与の比較試験も海外では多数行なわれてきた<sup>11)</sup>。しかし放射線治療の影響として唾液分泌低下のみが生じる例は少なく、大部分は粘膜炎も同時に生じている。放射線治療中から直後、すなわち急性障害の時期では QOL に与える影響は唾液分泌低下より粘膜炎の関与が大きいと考えられている<sup>12)</sup>。唾液分泌低下は放射線の急性障害として出現し、それが回復することなく晩期障害へと移行する例が多い。放射線治療後唾液分泌量は低下して持続しているにも関わらず質問票による QOL は回復したとする報告もあり<sup>13)</sup>、生活上の慣れや個人人の受け止め方などの個人差もある。しかし我々が日常臨床の中では急性障害回復後の主訴は唾液分泌低下とそれともなう生活上の不便さが最も多い。今回の我々の結果の中で特に唾液腺が照射野に含まれる咽頭症例では照射中早期から粘膜炎と唾液

表 3 喉頭・咽頭群の唾液分泌に関する QOL スコア平均値の経時的推移

	開始	1 週	2 週	3 週	終了	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	4 ヶ月	5 ヶ月	6 ヶ月
喉頭群 (23 例)	7.8	7.8	6.3	4.8	5.6	6.2	7.8	7.2	7.2	6.7	7.6
咽頭群 (12 例)	8.1	4.2	1.8	0.9	1.5	0.9	1.9	1.1	3.4	2.2	1.5

分泌低下は共に治療中のQOL低下の主因となっている。広範な粘膜炎の増強時期に唾液分泌低下によって更に嚥下困難や疼痛が生じQOLを低下させたことは否めない。前述したように粘膜炎が改善した治療後4ヵ月程度で口腔痛、咽頭痛、嚥下に関する項目のQOLスコアはそろって治療前値へ回復しているが、照射後6ヵ月の時期に4～5ヵ月時期よりもスコア低下が認められた。この時期臨床的に粘膜炎の再増悪がないことは確認されており、スコア低下に粘膜炎の関与はないことは明らかである。スコア低下の原因には唾液分泌低下が大きく関与していることが推測される。これまで報告されている放射線治療後のQOL調査では、QOLは照射中から直後すなわち急性障害の時期に最も低値となり、その後は経時的に改善するといった経過が示されており<sup>11,12)</sup>、今回の我々のように晩期障害時期に再度QOLが低下すると行った報告は見当たらない。今回咽頭症例は12例と少なく、また6ヵ月時点までの調査であるのでこの6ヵ月時のQOLの変動の意味を検討することは難しいが、AHFによる治療が唾液腺に関しては晩期有害事象を増悪している可能性も否定はできない。今後のスコアの変化を継続して観察するとともに症例数を増やし、また唾液分泌量の測定をQOL調査と平行して行なうことが必要であると考えられた。

放射線治療による唾液分泌低下に関しては多くの報告があり、分泌低下を来す閾値線量については20Gy、34Gy、50Gyと様々である<sup>14,15,16)</sup>が、外照射の線量は予防線量で45Gy以上、根治線量では60Gy以上であることを考えると、照射法は標準法でも多分割照射でも照射野内に唾液腺が含まれるかぎり分泌低下は避けられないと考えられてきた。今回の結果では総線量だけでなく線量分割の方法により、唾液腺機能障害の程度に差が生じる可能性が示唆された。唾液分泌低下を予防するには空間的線量分布を改善し唾液腺への被曝を軽減することが不可欠であるが、それには高精度の放射線治療技術が必要であり普及には今少し時間が必要である。現行の放射線治療の中で生じる有害事象についてその程度を特に患者の視点としてQOLにより評価し、治療法の比較を行なうことは早急に必要

なことを考える。

## V 結論

頭頸部悪性腫瘍に対するAHFは粘膜炎の増強により、治療中、治療直後の患者のQOLを低下させ、その程度は従来法より強い。特に化学療法との併用によりより粘膜炎が増悪すると考えられた。しかし唾液腺を照射野に含まない喉頭症例ではQOLの低下は一時的であり、治療後2～3ヵ月で治療前の状態に回復する。今回の追跡範囲の6ヵ月では重篤な晩期有害事象は認められていない。その一方で、照射野が広く、唾液腺が照射野に含まれる咽頭腫瘍ではAHFによるQOL低下は著しく、特に唾液分泌に関しては治療中から治療後6ヵ月の時期でも治療前へのQOL値への回復が得られないのみならず、唾液分泌低下が晩期有害事象として継続、増悪する可能性も考えられた。今後6ヵ月以降のQOL値の変動を追跡しAHFが唾液腺に与える影響を正確に評価しなければならない。

AHFは標準法と比較すると全般に治療中のQOLが低下傾向にあることは否めない。しかし適切な疼痛管理、補液等により治療完遂は可能であった。今後継続調査し、AHFによる晩期有害事象とそれがQOLに与える影響を確立しなければならない。

頭頸部悪性腫瘍の放射線治療選択としてAHFが標準法より妥当であるか否か、また化学療法を併用の是非も含め、腫瘍制御率のみならず、治療中のQOL、治療後の長期QOLを比較検討した上で決定する必要がある。

## VI 謝辞

本研究は自治医科大学医学部研究奨励金による助成を受けた。

## 引用文献

- 1) Stuschke M, Thames HD: Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 37: 259-267, 1997.
- 2) 仲澤聖則, 柴山千秋: 多分割照射の方法と適応・治療効果について. 放射線治療 (渋谷均, 笹井啓資, 小久保雅樹 編) 中外医学社, 2004,

- pp25-28.
- 3) Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B :  
The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol.* 27 : 131-146, 1988.
  - 4) Maciejewski B, Preuss-Bayer G, Trott KR :  
The influence of the number of fractions and of overall treatment time on local control and late complication rate in squamous cell carcinoma of the larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 9 : 321-328, 1983.
  - 5) Nishimura Y, Nagata Y, Okajima K et al. :  
Radiation therapy for T1, 2 glottic carcinoma : impact of overall treatment time on local control. *Radiother Oncol.* 40 : 225-232, 1996.
  - 6) 菅原正, 仲澤聖則, 柴山千秋 他 : 喉頭癌放射線治療における accelerated Hyperfractionation の効果に関する回顧的研究. *日放腫学会誌*12 : 37-44, 2000.
  - 7) 唐沢久美子, 佐々木武仁, 大川智彦 他 : QOL-RTI日本語版 (全般用及び頭頸部用モジュール) の開発に関する研究-臨床試用及び最終改訂版-. *日放腫学会誌* 14 : 185-193, 2002.
  - 8) Karasawa K, Sasaki T, Okawa T, et al :  
Reliability and validity of the Japanese version of quality of life radiation therapy Instrument (QOL-RTI) for Japanese patients with head and neck malignancies. *J. Oncol. Manag.* 12 : 18-24, 2003.
  - 9) 唐沢久美子, 佐々木武仁, 高橋健夫他 : QOL-RTI日本語版による早期咽頭癌放射線治療患者の QOL 評価. *日医放学会誌* 64 : 119, 2003
  - 10) Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al :  
Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy : a systematic literature review. *Radiother Oncol.* 66 : 253-262, 2003.
  - 11) Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al :  
Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 18 : 3339-3345, 2000.
  - 12) Fisher J, Scott C, Scarantino CW, et al :  
Phase III quality-of-life study results : impact on patients' quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for head-and-neck cancer-RTOG 97-09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 56 : 832-836, 2003.
  - 13) Ringash J, Warde P, Lockwood G, et al :  
Postradiotherapy quality of life for head-and-neck cancer patients is independent of xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 61 : 1403-1407, 2005.
  - 14) Maes A, Weltens C, Flamen P, et al :  
Preservation of parotid function with uncomplicated conformal radiotherapy. *Radiother Oncol.* 63 : 203-211, 2002.
  - 15) Chao KS, Deasy JO, Markman J, et al :  
A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy : initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 49 : 907-916, 2001.
  - 16) Someya M, Sakata K, Nagakura H, et al :  
The changes in irradiated salivary gland function of patients with head and neck tumors treated with radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 33 : 336-340, 2003.

## QOL assessment in head and neck malignancies treated with accelerated hyperfractionation

Chiaki Shibayama\*, Masanori Nakazawa\*, Michiko Nakamura\*  
Group of department of radiology nurses\*\*

### Abstract

The aim of this study is to evaluate the Quality of Life (QOL) in patients with head and neck malignancies during and after accelerated hyperfractionated radiotherapy (AHF). From April 2004 to March 2005, 49 patients with head and neck malignancies treated with AHF were entered into this study. QOL was measured with the Japanese version of the Quality of Life Radiation Therapy Instrument (QOL-RTI) and the head and neck module before radiotherapy, weekly during radiotherapy, and every follow-up examination until 6 months from the finishing of radiotherapy. The total number of QOL data was 493. The total score for the general QOL decreased during radiotherapy and returned to baseline score at 4 months after the end of treatment. The lowest total score for the head and neck QOL were obtained at week three and at the end of treatment. Especially, the score for pain, xerostomia and swallowing significantly decreased. The change in the QOL score from baseline was more severe on treatment with AHF than with conventional radiotherapy. However, the score for pain and swallowing returned to baseline score at 2 or 3 months after the end of treatment. In contrast, the score for xerostomia was low for six consecutive months. Xerostomia had a close relation to QOL during and after radiotherapy.

(Key words : accelerated hyperfractionated radiotherapy, head and neck malignancies, Quality of Life)

---

\* Department of Radiology, Jichi Medical University

\*\* Department of Nursing, Jichi Medical University Hospital