頭頸部がんに対する根治放射線治療後の 口腔関連 QOL 長期的推移

神 宮 啓 一   高 橋 紀 善   田 坂   俊
梅 澤   玲   山 本 貴 也   石 川 陽 二 郎
武 田 一 也   鈴 木   友   角 谷 倫 之
松 下 晴 雄

要 旨

口腔乾燥は頭頸部がんに対する放射線治療に一般的な有害事象として認め、口腔関連 QOL が大きく低下する。本研究では、頭頸部がんにて当施設で根治的放射線治療を受けた症例に General Oral Health Assessment Index (GOHAI) を用いて口腔関連 QOL 調査を実施し、長期的な推移を後ろ向きに調査した。60Gy 以上の根治的放射線治療を受けている、あるいは既往のある患者 66 名からのべ 260 件の回答を得た。がんが再発している症例や手術後の症例は除外した。放射線治療終了時点が最も悪い値であったが、その後緩徐に回復を認め、治療終了後 3-3.5 年後には国民平均値とほぼ同程度まで回復し、その後プラトーとなった。放射線治療終了時の値を基準とすると、その後のすべての期間で統計学的に有意に回復を認めた。耳下腺平均線量で二群に分けて解析を行ったが、口腔関連 QOL の変化はほぼ同様であった。

キーワード：頭頸部がん、放射線治療、口腔関連 QOL、耳下腺平均線量

Long-term change in the oral health related QOL of patients treated with definitive radiotherapy for head and neck cancer:

Keiichi Jingu, Noriyoshi Takahashi, Shun Tasaka, Rei Umezawa, Takaya Yamamoto, Yojiro Ishikawa, Kazuya Takeda, Yu Suzuki, Noriyuki Kadoya and Haruo Matsushita

Department of Radiation Oncology, Tohoku University Graduate School of Medicine

Summary

Xerostomia is one of the most common adverse events of radiotherapy (RT) in head and neck cancer patients. The salivary glands are highly sensitive to and damaged by radiation, leading to xerostomia, which decreases patients' quality of life (QOL) after radiotherapy. The purpose of this study was to evaluate long-term changes of oral health related QOL after definitive RT. Patients who were treated by RT with 60Gy or more for head and neck cancer were analyzed retrospectively. Patients with recurrence were excluded. Oral health related QOL was assessed with the General Oral Health Assessment Index (GOHAI) at follow-up dates. Sixty-six patients without recurrence were enrolled in this study. Oral health related QOL decreased rapidly during RT and recovered to the same level as normal in 3-3.5 months after the completion of RT. The nadir of GOHAI score appeared immediately after radiotherapy and the score had recovered significantly in all periods. There was no significant difference in changes in oral related QOL after RT between patients with a mean irradiated dose to the bilateral parotid glands of less than 35Gy and those of 35Gy or more.

Key words : Head and neck cancer, Radiotherapy, Oral health related QOL, Mean irradiated dose of parotid glands

[Received Oct. 13, 2020, Accepted Mar. 12, 2021]

背 景

放射線治療は2000年以降の技術革新により強度変調放射線治療が行われるようになり、腫瘍に対し高線量域を絞られるようになり、有害事象の軽減と様々ながん種で治療成績の向上が得られている。頭頸部がんでも治療成績の改善が報告されている¹⁾。これにより長期的な生存者が増えており、治療後のQuality of Life (QOL) が重視されている。急性期の口腔粘膜炎や晩期までおよぶ味覚障害、口腔乾燥は放射線治療を受けた頭頸部がん患者に一般的に認め、これによりQOLが大きく障害される。味覚障害、口腔乾燥は治療終了後にゆっくりとした回復傾向を示すことは知られているが²⁾、長期的な口腔関連QOLの推移を示した論文は少ない。頭頸部がんにおけるQOLの調査にはよくEORTC QLQ-C30-H&N35が用いられているが、質問数も多く患者負担が大きい。General Oral Health Assessment Index (GOHAI) は12個の簡単な質問から構成されるQOL調査票である³⁾。GOHAIは1問1～5点であり、総計60点満点となる。日本における年齢層毎の平均値も公表されている。これまでに放射線治療を行った症例におけるGOHAIの使用報告は我々の知る限りではなかった。今回、頭頸部がんにて当施設で根治的放射線治療を受けている、あるいは受けた症例にこのGOHAIを用いて口腔関連QOL調査を実施し、長期的な推移をまとめ、耳下腺の平均線量 (D50%) や放射線治療方法との関係を調査した。

方 法

東北大学病院において頭頸部がんにて60Gy以上の根治的放射線治療を照射されている、あるいは既往のある患者にGOHAIによるアンケート調査を実施した。耳下腺への被曝がない症例、例えば早期声門癌や口腔癌にて密封小線源治療を実施した症例は除外した。また術後放射線治療の症例も除外した。再発や転移が判明した症例はそれ以降の回答は解析から除外した。回答した時期を以下のような期間に分けて評価した。治療直前、治療開始後2週間、治療開始4週間、治療開始6週間、治療終了時、治療終了後1～2ヶ月、治療終了後3～5ヶ月後、治療終了後6～8ヶ月後、治療終了後9ヶ月～1年未満、治療終了後1～1.5年未満、治療終了後1.5～2.0年未満、治療終了後2.0～2.5年未満、治療終了後2.5～3.0年未満、治療終了後3.0～3.5年未満、治療終了後3.5～4.0年未満、治療終了後4.0～4.5年未満、治療終了後4.5～5.0年未満、治療終了後5年以上に分けて分析した。

当施設では頭頸部がんのほぼ全症例で30～40Gy程度の照射を受けた時点で再度放射線治療計画を行っており、40～50Gy以降は新しい放射線治療に移行していることから、耳下腺平均線量は治療開始時の放射線治療計画における両側耳下腺の平均線量(D50%)と30～40Gy時点で行ったboost用の放射線治療計画における両側耳下腺の平均線量(D50%)を合算とした。また耳下腺平均線量が35Gy

以上群と35Gy未満群の二群に、また強度変調放射線治療で治療した群(IMRT群)と三次元原体放射線治療で治療した群(3D-CRT群)の二群に分けて解析した。

二群間差の検定はカイ2乗検定あるいはMann-Whitney U検定を行った。GOHAI値の各期間の差の有無については多重比較Dunnnett検定を行った。 $p < 0.05$ を有意差ありと定義した。すべての統計解析にはMicrosoft Excel 2019またはIBM SPSS Statistics V26を使用した。本研究は東北大学病院臨床倫理委員会にて承認され実施した(2018-1-692)。GOHAIの使用はiHope International株式会社より認可を受け使用した。

結 果

66名からのべ260件の回答を得た。症例の詳細はTable 1の通りである。彼らの治療開始時の年齢中央値は59.5歳、両側耳下腺の平均線量の中央値は37.7Gyであった。IMRT群は47名、3D-CRT群19名であった。回答260件中、IMRT群の回答が221件含まれていた。すべての時期で10名以上が回答していた。同じ時期に同じ症例は回答していない。治療直前、治療開始後2週間、治療開始4週間、治療開始6週間、治療終了時、治療終了後1～2ヶ月、治療終了後3～5ヶ月後、治療終了後6～8ヶ月後、治療終了後9ヶ月～1年未満、治療終了後1～1.5年未満、治療終了後

Table 1 患者内訳

年齢中央値 (範囲)	59.5 (21-79) 歳
男性：女性	52：14
病名	
上咽頭癌	53
中咽頭癌	2
舌癌	2
肉腫	1
喉頭癌	2
下咽頭癌	4
甲状腺癌	2
TNM (UICC2007)	
stage I	8
stage II	18
stage III	33
stage IV	2
unknown	5
放射線治療方法	
IMRT	47
3D-CRT	19
併用化学療法	
有	62
無	4
耳下腺平均線量中央値 (範囲)	37.7 (18.7-65) Gy

1.5～2.0年未満，治療終了後2.0～2.5年未満，治療終了後2.5～3.0年未満，治療終了後3.0～3.5年未満，治療終了後3.5～4.0年未満，治療終了後4.0～4.5年未満，治療終了後4.5～5.0年未満，治療終了後5年以上，それぞれの時期のGOHAIの平均値は 57.1 ± 3.9 (n=16), 46 ± 10.4 (n=15), 34.8 ± 11.8 (n=14), 35.1 ± 11.6 (n=13), 28.4 ± 11.8 (n=10), 39.6 ± 6.7 (n=10), 37.4 ± 10.5 (n=19), 42.6 ± 10.7 (n=14), 43.0 ± 11.0 (n=18), 46.7 ± 9.5 (n=18), 45.2 ± 10.3 (n=19), 49.7 ± 6.0 (n=13), 50.5 ± 8.8 (n=13), 52.3 ± 7.0 (n=12), 52.2 ± 7.2 (n=12), 52.7 ± 6.7 (n=11), 52.0 ± 6.4 (n=10), 54.0 ± 7.0 (n=23)であった (Figure 1)。放射線治療終了時点が最も悪い値であったが，その後徐々に回復を認め，治療終了後3～3.5年未満には健常国民平均値 (=53.1)³⁾とほぼ同程度まで回復し，その後プラトーとなった。放射線治療終了時の値を基準とすると，その後のすべての期間で有意に改善を認めた (Dunnett 検定；すべて $p < 0.05$)。

3D-CRT 群の耳下腺平均線量は中央値 44.9Gy，IMRT 群の耳下腺平均線量は中央値 37.1Gy であり，IMRT 群で有意に低かった (Mann-Whitney U 検定： $p = 0.002$)。耳下腺平均線量が 35Gy 以上か 35Gy 未満の二群（それぞれの内訳は Table 2 に記載）に分けて比較検討したが，口腔関連 QOL の推移は治療後 2 年まではほぼ同様の結果となった。その後は耳下腺平均線量が 35Gy 未満群で良好な傾向を示したが，放射線治療終了後 5 年以上経過した時点では有意差はなかった (GOHAI 中央値：35Gy 以上群 vs. 35Gy 未満群 = 58.0 vs. 55.0, Mann-Whitney U 検定： $p = 0.402$) (Figure 2)。IMRT 群と 3D-CRT 群を比較した場合，放射線治療終了後 5 年以上経過した時点では IMRT 群で良好な数値を示してはいたが，有意差はなかった (GOHAI

中央値：IMRT 群 vs. 3D-CRT 群 = 58.0 vs. 53.0, Mann-Whitney U 検定： $p = 0.190$)。

考 察

放射線唾液腺障害による口腔乾燥は治療期間中比較的早期から出現し，治療後も長く患者を苦しめる。そのため唾液腺障害，唾液分泌能に注目され，多くの研究がされている²⁾。それと関連して QOL 調査は他にも行われてきているが，多くは 2 年程度で終了している。本研究は後ろ向き研究ではあるが，根治的放射線治療を受けた頭頸部がん患者の口腔関連 QOL の 5 年経過までの長期的推移を示した数少ない研究である。純粋な放射線（化学）療法による口腔関連 QOL を評価する上で，手術操作や腫瘍再発による口腔関連 QOL への影響の可能性を考慮し⁴⁾，術後照射症例や再発症例を除いていることも本研究の重要な点と考える。Rathod らは 3D-CRT と IMRT について無作為前向き比較試験を行ない，治療後の QOL について IMRT の有効性を示したが，治療後 2 年までの結果であった⁵⁾。Fang らも同様の結果を示したが，治療後の QOL 調査は同様に 2 年までの経過のみであった⁶⁾。放射線治療後の唾液分泌量は耳下腺平均線量と相関するという研究結果が過去に報告されている^{2,7,8)}。しかし，本研究では耳下腺平均線量にて分けた二群間には口腔関連 QOL の治療後 2 年までの推移はほぼ同じであった。それ以降は低線量群でやや良好であったが，治療後 5 年以上経過した口腔関連 QOL に有意差はなかった。IMRT 群と 3D-CRT 群の耳下腺平均線量は 37.1Gy と 44.9Gy であり有意差を認めたが，5 年以上経過した時点の GOHAI の値は 3D-CRT 群と IMRT 群には有意な差は認めなかった。これらは GOHAI が耳下腺からの唾液分泌量による口腔内湿潤のみでなく，顎下腺や小唾

Figure 1 全症例における放射線治療中もしくは治療後の口腔関連 QOL (GOHAI score) の推移と健常国民平均値の比較
放射線治療終了時点が最も悪い値であったが，その後徐々に回復を認め，治療終了後3～3.5年未満には健常国民平均値 (=53.1) とほぼ同程度まで回復し，その後プラトーとなっている。

Table 2 患者内訳（耳下腺平均線量による二群間比較）

	耳下腺平均線量 低線量群（n = 41）	耳下腺平均線量 高線量群（n = 25）	p 値
年齢中央値（範囲）	62（33-79）歳	51（21-73）歳	0.05
男性：女性	32：9	20：5	0.77
病名			0.44
上咽頭癌	33	20	
中咽頭癌	1	1	
舌癌	2	0	
肉腫	0	1	
喉頭癌	1	1	
下咽頭癌	2	2	
甲状腺癌	2	0	
TNM（UICC2007）			0.25
stage I	3	0	
stage II	15	7	
stage III	17	15	
stage IV	1	2	
unknown	3	3	
放射線治療方法			0.02
IMRT	35	12	
3D-CRT	6	13	
併用化学療法			0.67
有	40	22	
無	1	3	

Figure 2 耳下腺平均線量が 35Gy 以上群と 35Gy 未満群の口腔関連 QOL（GOHAI score）の推移比較

液腺の状態の関係や、味覚や咀嚼、会話などに関する評価もあり、嚥下筋や開口筋の状態が関与するものであることが原因のひとつと思われる。また 5 年以上経過した症例数が 23 例であり、症例数が少ないことも有意差が出なかったことに影響しているかもしれない。また、低線量群に高齢者が多い傾向にあったことも影響しているかもしれない

い。その他として、例えば 26Gy 以下など、もっと低い平均線量では有意な改善があるかもしれない⁹⁾。

IMRT であっても唾液分泌量については約 2 年以内ではほぼ回復しきってしまうことが報告されており¹⁰⁾、その後の機能的な大幅な回復は見込めないと思われる。ところが、本研究結果では根治的放射線治療を受けた頭頸部がん症例

の口腔関連 QOL は治療後 2 年以降もわずかではあるが更に改善し、治療後 3 ~ 3.5 年程度経過した時点ではほぼ健常者と同程度まで回復していた。Vainshtein らは放射線治療後 6.5 年の global Head and Neck-related QOL が治療後 2 年時とほぼ同等であったと報告しており、我々の研究結果とは異なっていた⁴⁾。しかし、Stieb らは味覚の回復が治療後 2 年から 3 年の間にも有意に改善していたことを報告しており¹¹⁾、口腔関連 QOL の長期的な推移はもっと詳細にかつ前向きな研究が必要である。

本研究で用いた GOHAI の日本人高齢者における妥当性はすでに示されているが¹²⁾、放射線治療患者においては初めての報告と思われる。GOHAI は、口腔に関連した困りごとによる、身体的・心理社会的な生活側面の制限の程度を測定する 3 つの領域から構成されている。機能面 (5 つの質問) は摂食・嚥下および発音、心理社会面 (5 つの質問) は審美や社交、疼痛・不快 (2 つの質問) には薬の使用や知覚過敏に関する項目を含んでいる。放射線治療後の口腔関連 QOL 調査においても必要不可欠な要素から構成されており、頭頸部がんに対する放射線治療においても妥当な調査手法と考えられる。

本研究の限界がいくつか挙げられる。1 つ目は後ろ向き解析であること。2 つ目は 3D-CRT で治療した群の症例数および回答数が少ないことである。3 つ目は、左右の耳下腺を一緒に解析しており、別々に解析している論文もある。さらには耳下腺の部位によって放射線の影響が異なる可能性を示す論文もある¹³⁾。4 つめは、ほぼ全例で化学療法と同時に併用を行っており、放射線治療による口腔関連 QOL への影響を増強している可能性があることなどが考えられる。

結 論

頭頸部がんにおいて根治的放射線治療を受けた症例の口腔関連 QOL については治療中に急激に低下し、治療終了時に最低となり、その後 3 ~ 3.5 年かけて健常者と同じ程度まで回復することを示した。治療後 5 年以上経過した口腔関連 QOL と耳下腺平均線量や放射線治療方法との関係は認めなかった。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

本研究結果の一部は第 44 回頭頸部癌治療学会および ASTRO annual meeting 2020 にて発表したものをアップデートしたものである。

文 献

- 1) Zhang B., Mo Z., Du W., et al: Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 51(11) : 1041-1046, 2015
- 2) Parliament M.B., Scrimger R.A., Anderson S.G., et al: Preservation of oral health-related quality of life and salivary flow rates after inverse-planned intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58(3) : 663-673, 2004
- 3) iHope International. GOHAI (General [Geriatric] Oral Health Assessment Index). Available at: <https://www.sf36.jp/qol/gohai.html>.
- 4) Vainshtein J.M., Moon D.H., Feng F.Y., et al: Long-term quality of life after swallowing and salivary-sparing chemoradiotherapy in survivors of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91(5) : 925-933, 2015
- 5) Rathod S., Gupta T., Ghosh-Laskar S., et al: Quality-of-life (QOL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): evidence from a prospective randomized study. *Oral Oncol* 49(6) : 634-642, 2013
- 6) Fang F.M., Chien C.Y., Tsai W.L., et al: Quality of life and survival outcome for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving three-dimensional conformal radiotherapy vs. intensity-modulated radiotherapy-a longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72(2) : 356-364, 2008
- 7) Wang Z.H., Yan C., Zhang Z.Y., et al: Impact of salivary gland dosimetry on post-IMRT recovery of saliva output and xerostomia grade for head-and-neck cancer patients treated with or without contralateral submandibular gland sparing: a longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(5) : 1479-1487, 2011
- 8) Dijkema T., Terhaard C.H., Roesink J.M., et al: Large cohort dose-volume response analysis of parotid gland function after radiotherapy: intensity-modulated versus conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72(4) : 1101-1109, 2008
- 9) Blanco A.I., Chao K.S., El Naqa I., et al: Dose-volume modeling of salivary function in patients with head-and-neck cancer receiving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62(4) : 1055-1069, 2005
- 10) Pow E.H., Kwong D.L., Sham J.S., et al: Can intensity-modulated radiotherapy preserve oral health-related quality of life of nasopharyngeal carcinoma patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(2) : e213-e221, 2012
- 11) Stieb S., Mohamed A.S.R., Deshpande T.S., et al: Prospective observational evaluation of radiation-induced late taste impairment kinetics in oropharyngeal cancer patients: Potential for improvement over time? *Clin Transl Radiat Oncol* 22 : 98-105, 2020
- 12) Naito M., Suzukamo Y., Nakayama T., et al: Linguistic adaptation and validation of the General Oral Health Assessment Index (GOHAI) in an elderly Japanese population. *J Public Health Dent* 66(4) : 273-275, 2006
- 13) van Luijk P., Faber H., Schippers J.M., et al: Bath and shower effects in the rat parotid gland explain increased relative risk of parotid gland dysfunction after intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74(4) : 1002-1005, 2009