頭頸部扁平上皮癌に対する放射線治療の治療待機期間に与える要因

松 本 浩 平¹⁾ 佐 藤 智 生¹⁾

金 子 賢 一^{2,3)} 熊 井 良 彦¹⁾

要旨：頭頸部扁平上皮癌の放射線治療における治療開始の遅延は予後に影響するとされる。治療待機期間を延長させる要因を明らかにするために、診療録を用いて後方視的に検討したので報告する。対象は2017年4月1日-2019年3月31日の期間に当科で治療を施行した49例とした。治療待機期間の中央値は38日だった。原発巣が下咽頭だと、中咽頭、喉頭よりも治療待機期間が長かった。初診診療科が耳鼻咽喉科だと治療待機期間が短くなる傾向を認めた。

下咽頭癌は発見、診断が遅れる傾向にあり、診察に注意を要する。一般市民への啓発活動などで、頭頸部癌を疑う症状を認める際は耳鼻咽喉科への受診を誘導する必要性があると考ええる。

キーワード：頭頸部扁平上皮癌、放射線治療、初診診療科、治療待機期間

Summary Factors affecting the starting period of radiation therapy for head and neck squamous cell carcinoma patients:

Kohei Matsumoto¹⁾, Chisei Satoh¹⁾, Kenichi Kaneko^{2,3)} and Yoshihiko Kumai¹⁾. ¹⁾ Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Nagasaki University, ²⁾ Medical Education Development Center, Nagasaki University, ³⁾ Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Saiseikai Nagasaki Hospital

Background: The progression of head and neck squamous cell carcinoma (HN-SCC) is sometimes rapid. It is well known that, for a good prognosis, it is critical to avoid a delay in initiating radiation therapy for HN-SCC.

Objectives: We defined the waiting period as the duration between the date of first visit to the medical institution and the date of treatment initiation. Additionally, we determined the impacts of factors affecting the starting period of radiation therapy.

Materials and Methods: The population data were retrospectively sourced from medical charts involving 49 HN-SCC patients with a median waiting period of 38 days who underwent new radiation therapy or chemoradiation therapy at our department from April 1, 2017 to March 31, 2019.

Results: Mainly, the waiting period (38 days) and the duration between a pathologically confirmed diagnosis and the initiation of radiotherapy (26 days) for HN-SCC were both significantly shorter than those found previously in other related studies. When the primary lesion was the hypopharynx, the waiting period for treatment was longer than that of the oropharynx and larynx. Additionally, although there was no statistical difference, the cases first detected in the ENT department were shorter than those first detected in other departments.

Conclusion: The waiting period for HN-SCC was significantly shorter than those found previously in other related studies. The detection and diagnosis of hypopharyngeal cancer tend to be delayed, so careful attention is required. We believe that it is necessary to encourage, through public awareness activities, patients to consult an ENT department when there are symptoms suggestive of head and neck cancer.

¹⁾ 長崎大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

²⁾ 長崎大学病院医療教育開発センター

³⁾ 済生会長崎病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

[令和2年3月2日受付, 令和2年7月28日受理]

Key words: head and neck squamous cell carcinoma, radiotherapy, first consultation department, waiting time

[Received Mar. 2, 2020, Accepted Jul. 28, 2020]

はじめに

頭頸部扁平上皮癌に対する放射線治療において、治療開始遅延が予後の悪化につながることは、これまで多数報告がある¹⁻⁵⁾。したがって頭頸部扁平上皮癌に対する、放射線治療待機期間をできるだけ短くすることが、予後の観点から望ましいことは言うまでもない。この治療待機期間を短くする対策を今後講じるうえで、何がこの期間を延長させる要因となるかを検討する必要がある。過去に報告のある治療待機期間延長の原因として、1) 解剖学的に耳鼻咽喉科以外の診療科では観察が困難な場所（舌根、下咽頭、上咽頭など）に発生し、発見困難であること⁶⁾、過去に報告はないが予想しうる原因として2) 僻地など診察機会に恵まれない環境に居住する症例や、ほか治療待機期間中に大型連休を含む症例などが考えられるが、詳細は不明である。本研究では、当科で放射線治療を施行した頭頸部扁平上皮癌症例の治療待機期間を後方視的にまず明らかにし、その後、治療待機期間を延長させる要因について詳細に検討したので報告する。

対 象

2017年4月1日-2019年3月31日の期間に当科で新規に放射線治療、または化学放射線治療を施行した中咽頭、下咽頭、喉頭原発の扁平上皮癌症例49例を対象とした。上咽頭癌は、当院では放射線科が加療するため対象外とした。再発症例、当科にて他の頭頸部癌治療後の経過観察中に見つかった症例、確定診断のみ当科で行い治療を他院へ依頼した症例、セカンドオピニオンの利用など患者の都合で治療開始時期に遅延を生じた症例、血糖管理や抜歯など併存疾患の管理が必要で治療開始が遅れた症例、重複癌の治療を優先した症例、診断目的に全身麻酔下での生検を要した症例は対象外とした。

方 法

診療録から後方視的に検討した。該当する頭頸部扁平上皮癌に対して初めて医療機関を受診した日（以下初診日）から治療開始日までの期間を治療待機期間と定義した。診療記録に初診日が明確に記載されていない場合、上旬は5日、中旬は15日、下

旬は25日に置き換えた。自覚症状がなく健康診断で偶然指摘された症例における初診日は、健康診断後に精査目的に医療機関を紹介受診した日付とし、紹介先の診療科を初診診療科とした。他科で他疾患の経過観察中に偶然指摘された症例における初診日は、精査目的に医療機関を紹介受診した日付とした。性別、初診診療科、治療待機期間中内の年末・年始の有無、および5月の大型連休の有無、居住地、照射方法（IMRTまたは非IMRT）を評価項目として、治療待機期間に与える影響を検討した。居住地に関しては、厚生労働省より発表されている医師偏在指数⁷⁾に準じて都市群と僻地群に分類した。これは全国を335の二次医療圏に分類し、その医療圏に就労する医師の労働力を性別と年齢により数値化したものを、その医療圏の性別・年齢から数値化した期待受診率と総人口で割った指数であり、指数が全国の上位33.3%以内に含まれる二次医療圏を都市群（長崎、県央、佐世保県北）、全国の下位33.3%に含まれる二次医療圏を僻地群（県南、五島、上五島）に分類した（図1）。統計学的評価はすべてJMP Pro 14.2.0を用いて検討した。各群の治療待機期間の比較はWilcoxonの順位と検定（有意水準0.05）を用いた。

図1 長崎大学病院の二次医療圏
破線で医療圏の境界を示す。長崎大学病院耳鼻咽喉科の医療圏を厚生労働省より発表されている医師偏在指数に準じて僻地群（斜線）、都市群（水玉）に分類した。なお、当院から五島は113km（フェリーで約3時間半）、上五島は80km（フェリーで約2時間半）、県南は62km（電車で約2時間）の距離に位置する。

結 果

評価項目別の症例数と治療待機期間の中央値を表1に示す。対象患者は49例で、平均年齢は71.1歳(43歳-88歳)だった。全症例における治療待機期間の中央値は38(28-52)日で、病理診断から治療開始までの期間の中央値は26日だった。

原発部位の内訳は中咽頭16例、下咽頭12例、喉頭21例で、それぞれの治療待機期間は35.5日、56.5日、35日だった。中咽頭、喉頭と比較して、下咽頭は治療待機期間が長かった($p=0.0031$)。

初診医療機関として耳鼻咽喉科以外を受診したのは14例で、耳鼻咽喉科を受診したのは35例だった。耳鼻咽喉科以外を受診した群における治療待機期間の中央値は耳鼻咽喉科を受診した症例のそれより12日間長かったが有意差はなかった($p=0.0694$)。

治療待機期間中に大型連休が含まれたのは10例で、大型連休を含まないのは39例だった。両群の治療待機期間の中央値は0.5日しか変わらず、有意差もなかった($p=0.303$)。僻地群は12例で、都市群は37例だった。僻地群における治療待機期間の中央値は4日長かったが有意差はなかった($p=$

0.7535)。IMRT群は26例で、非IMRT群は23例だった。IMRT群における治療待機期間の中央値は6日長かったが有意差はなかった($p=0.1793$)。性別($p=0.6744$)、Stage($p=0.8177$)は治療待機期間に影響なかった。

初診診療科別の症例数と治療待機期間の中央値を表2に示す。原発部位の内訳は、耳鼻咽喉科以外では下咽頭7例、中咽頭5例、喉頭2例で、それぞれの治療待機期間中央値は59日、36日、39.5日だった。一方、耳鼻咽喉科は下咽頭5例、中咽頭11例、喉頭19例で、それぞれの治療待機期間は50日、35日、35日だった。診療科にかかわらず下咽頭の治療待機期間は長くなる傾向を認め、いずれの原発部位も初診診療科として耳鼻咽喉科以外を受診すると治療待機期間がより長くなる傾向を認めた。

考 察

本研究における中咽頭、下咽頭、喉頭原発の扁平上皮癌に対する放射線治療の治療待機期間中央値は38(28-52)日だった。治療待機期間と生命予後に関しては種々の検討がなされているが、Evan Mらのメタアナリシスでは治療待機期間と生命予後を検

表1 評価項目別の症例数と治療待機期間の中央値

因子	症例数 (%)	治療待機期間中央値 (日) (第1四分位点-第3四分位点)	p 値※
<年齢> 71.1 (43-88) 歳	49	38 (28-52)	
<性別> 男性	45 (91.8%)	38 (26.25-41.75)	0.6744
女性	4 (8.2%)	38.5 (28.5-54.5)	
< Stage > I・II	23 (46.9%)	38 (29-45)	0.8177
III・IV	26 (53.1%)	39 (28-56)	
<原発部位> 中咽頭	16 (32.7%)	35.5 (25.8-46)	0.0031*
下咽頭	12 (24.5%)	56.5 (42.8-62.5)	
喉頭	21 (42.9%)	35 (27.5-42)	
<初診診療科> 耳鼻咽喉科	35 (71.4%)	35 (28-48)	0.0694
他科	14 (28.6%)	47 (35-59.25)	
<所在地> 都市	37 (75.5%)	36 (28.5-51)	0.7535
僻地	12 (24.5%)	40 (25-59.8)	
<大型連休> あり	10 (20.4%)	38.5 (34.8-60.5)	0.303
なし	39 (79.6%)	38 (28-52)	
<照射方法> IMRT	26 (53%)	41 (31.8-59)	0.1793
非IMRT	23 (47%)	35 (28-45)	

※ Wilcoxon の順位和検定による

表 2 初診診療科別の症例数と治療待機期間の中央値

因子	<初診診療科> 耳鼻咽喉科			他科		
	症例数（例）	治療待機期間 中央値（日）	p 値※	症例数（例）	治療待機期間 中央値（日）	p 値※
<原発部位>						
中咽頭	11（31.4%）	35	0.1917	5（35.7%）	36	0.052
下咽頭	5（14.3%）	50		7（50%）	59	
喉頭	19（54.3%）	35		2（14.3%）	39.5	
<照射方法>						
IMRT	16（45.7%）	35.5	0.7403	10（71.4%）	56.5	0.1194
非 IMRT	19（54.3%）	35		4（28.6%）	36.5	

※ Wilcoxon の順位和検定による

討した 13 件の報告のうち 9 件でその因果関係を認めた¹⁾。また、それぞれの報告によって診断遅延の定義が異なるので因果関係を認めなかった 4 件の報告も診断遅延の定義を厳しくすると因果関係が明らかになるかもしれない、と述べている。Chen Z らのメタアナリシスでは、1 か月を超える治療遅延で再発リスクが 3.7% 上昇すると報告している²⁾。同様に、治療待機期間の延長が生命予後を増悪させる要旨の報告が多数見受けられる^{3, 4, 8, 9)}。Jensen らの検討では、診断時と治療計画立案時の画像所見を比較すると 61 例のうち 38 例 (62%) で腫瘍体積の増大を認め、その増大率の中央値は 46 (6-495)% だった。腫瘍体積の増加リスクは診断時から治療計画立案時までの間隔に依存して上昇しており、間隔が 28 日以内だと腫瘍容積が増大する症例は 33% だが、間隔が 28 日以上だと 70% の症例が増大したと報告している¹⁰⁾。これらの報告から、頭頸部扁平上皮癌に対する放射線治療は可及的速やかに実施することが望ましいことに対しての議論の余地はないと考える。なお、病理診断日から治療開始までの期間における中央値はフランスで 35 日 (n=1,631)¹¹⁾、オランダで 37 日 (n=13,140)¹²⁾ だった。われわれの検討ではこの病理診断から治療開始までの期間の中央値は 26 日と海外の報告に比べて圧倒的に短い結果であった。当科では病理診断後に速やかに治療を開始できているといえる。

観察が難しい下咽頭癌は喉頭癌や中咽頭癌よりも治療待機期間が長かった。中咽頭癌に対するメタアナリシスでは解剖学的部位と診断遅延の関連が示唆されており³⁾、軟性内視鏡による観察およびその使用に習熟した耳鼻咽喉科医が患者の体位を臨機応変に変化させながらの観察が不可欠な下咽頭癌は、比較的容易に直視できる口腔癌よりも進行した状態で診断されることが多いと報告している⁶⁾。後述のよ

うに、観察が難しい下咽頭癌の早期発見や、見落とし予防に努める必要がある。

初診診療科として耳鼻咽喉科以外を受診すると治療待機期間が長くなり、特に下咽頭癌ではその傾向が強かった。病理診断から治療開始までの期間の中央値は耳鼻咽喉科以外が 21.5 日、耳鼻咽喉科が 26 日だったので、病理診断から治療開始までの期間は、初診診療科による差はほとんどないと考える。したがって、初診診療科によって生じる治療待機期間の延長は、初診から発見・当科紹介受診・病理診断までに時間を要するためと思われる。その理由として、頭頸部癌は解剖学的に観察が難しい腫瘍であることが考えられる。実際に、初診診療科として耳鼻咽喉科以外を受診した下咽頭癌症例の中には、上部消化管内視鏡検査を施行したものの病変を見落とされたり、癌を疑わずに経過観察された症例が存在した。また、解剖学的に肉眼で直接診察できない下咽頭の病変を観察するためには内視鏡が必要不可欠だが、耳鼻咽喉科における喉頭内視鏡検査と異なり、上部消化管内視鏡検査はたとえ癌を疑った場合でも初診日と別に設けた検査日に施行することが普通である。このタイムラグも治療待機期間の延長をきたす要因のひとつと考える。一般市民へ頭頸部癌を疑う症状、特に嚥下困難感や、食事通過不良など下咽頭癌を疑う症状を認める際は耳鼻咽喉科へ受診するよう啓発する必要があると考える。また、われわれ耳鼻咽喉科医師も modified Killian 体位での観察を怠らないなど、下咽頭癌の早期発見や見落とし予防に努める必要がある。しかしながら、下咽頭癌は近年では内視鏡機器の進歩により早期の表在癌を指摘できるようになったため¹³⁾、検診などによる上部消化管内視鏡検査の定期的な実施を啓発することで、診断が遅れがちな下咽頭癌の早期発見につながる可能性がある。われわれの検討でも他科で指摘さ

れた下咽頭癌のうち3例は食事通過不良や咽頭違和感の精査目的に施行した上部消化管内視鏡検査で発見された。また、下咽頭癌全体のうち3例が健康診断などで施行した上部消化管内視鏡検査で偶然指摘されたものであり、下咽頭癌に関しては消化器内科の役割も重要と思われる。

大型連休が治療待機期間に含まれている症例では治療待機期間の中央値が0.5日長くなっただけで、有意差もなかった。大型連休前に初回受診した症例でも初診時に病理組織学的検査、各種画像検査等の検査、治療計画の立案に関して大きな遅れは生じておらず、今後も迅速に診断する努力が望まれる。

僻地群は治療待機期間の中央値が4日長かった。統計学的有意差はみとめなかったが治療待機時間はやや長くなる傾向があると思われた。この遅延による生命予後への影響は今回の検討では不明だが、緊急気管切開症例や、緊急ヘリ搬送症例のような明らかな不利益は確認できなかった。遠隔診療などの新たな取組により、治療待機時間を含めた医療水準向上の努力が必要であると思われる。

IMRT群は治療待機期間の中央値が6日長かった。当院ではIMRTと非IMRTにおける放射線科での治療計画の立案期間は1日しか変わらない。また、非IMRT症例の内訳としては、下咽頭癌3例、中咽頭癌1例、喉頭癌19例で、発見や診断に比較的時間を要さない喉頭癌はそのほとんどが非IMRTであった。したがって、照射方法の違いによる治療待機期間の差は、非IMRTが対象となる原発部位のほとんどが喉頭に由来するため生じていると考える。

まとめ

当科における頭頸部扁平上皮癌に対する放射線治療の治療待機期間の中央値は38日で、また病理診断後治療開始までは26日といずれも他施設と比較しても妥当と思われる。

複数の評価項目における短変量解析のみの結論ではあるが、解剖学的に観察が困難な下咽頭癌は、中咽頭癌、喉頭癌よりも治療待機期間が長かった。初診診療科として耳鼻咽喉科以外を受診すると治療待機期間が長くなる傾向を認めた。当科の医療圏においては居住地による治療待機期間の差は認めなかったが、僻地ではやや長くなる傾向を認めた。今後も治療待機時間短縮による良質な頭頸部癌治療遂行のための不断な努力が求められる。

本論文の要旨は、第30回日本頭頸部外科学会総会(2020年1月30日-31日、那覇)において口演した。

著者は申告すべき利益相反は有しない。

文 献

- 1) Graboyes EM, Kompelli AR, Neskey DM, et al: Association of Treatment Delays With Survival for Patients With Head and Neck Cancer: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 145 : 166-177, 2019.
- 2) Chen Z, King W, Pearcey R, et al: The relationship between waiting time for radiotherapy and clinical outcomes: a systematic review of the literature. *Radiotherapy and oncology* 87 : 3-16, 2008.
- 3) Gómez I, Seoane J, Varela-Centelles P, et al: Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis. *European Journal of Oral Sciences* 117 : 541-546, 2009.
- 4) Fortin A, Bairati I, Albert M, et al: Effect of treatment delay on outcome of patients with early-stage head-and-neck carcinoma receiving radical radiotherapy. *I. J. Radiation Oncology* 52 : 929-936, 2002.
- 5) Shayan C, Phoebe K, Judson BL, et al: Treatment delay and facility case volume are associated with survival in early-stage glottic cancer. *The Laryngoscope* 127 : 616-622, 2017.
- 6) Judith A, Chloe B, Laetitia G, et al: Why are head and neck squamous cell carcinoma diagnosed so late? Influence of health care disparities and socioeconomic factors. *Oral Oncology* 50 : 90-97, 2014.
- 7) 厚生労働省：医師偏在指標。 <http://www.mhlw.go.jp/content/10801000/000480270.pdf>, 参照 (2019-10-16)。
- 8) Bhattacharjee A, Bhattacharyya T, Santhosh S, et al: Impact of waiting time for treatment on survival in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. *Journal of Cancer Policy* 13 : 1-4, 2017.
- 9) Hu L, Yan-Qun X, Xing L, et al: Survival impact of waiting time for radical radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: A large institution-based cohort study from an endemic area. *European journal of cancer* 73 : 48-60, 2017.
- 10) Ravnsbaek JA, Nellemann HM, Overgaard J, et al: Tumor progression in waiting time for radiotherapy in head and neck cancer. *Radiotherapy and oncology* 84 : 5-10, 2007.
- 11) Guizard AV, Dejardin O, Launay L, et al: What are the real waiting times for therapeutic management of head and neck cancer: a study in the general population in the north-west of France. *Eur Arch Otorhinolaryngo* 273 : 3951-3958, 2016.
- 12) van Harten MC, Hoebbers FJP, Kross KW, et al: Determinants of treatment waiting times for head and neck cancer in the Netherlands and their relation to survival. *Oral Oncology* 51 : 272-278, 2015.
- 13) 有馬美和子, 都宮美華, 河邊浩明, 他: 咽頭表在癌の診断: 画像強調法併用拡大観察による内視鏡診断. *消化器内視鏡*, 28 : 359-367, 2016.