頭頸部がん患者における S-1 を含む化学放射線療法施行後の 重篤な粘膜炎の発現リスクに関する検討

永谷明子,^{*,a,b} 小川由美子,^{a,b} 須永登美子,^{a,b} 戸村和希,^{a,b} 内藤由貴,^{a,b}
藤居直和,^c 岡部尚行,^d 橋本東児,^e 向後麻里,^{a,b} 佐々木忠徳^a

Analysis of the Risk Factors for Severe Oral Mucositis in Head and Neck Cancer after Chemoradiotherapy with S-1

Akiko Nagatani,^{*,a,b} Yumiko Ogawa,^{a,b} Tomiko Sunaga,^{a,b} Kazuki Tomura,^{a,b} Yuki Naito,^{a,b}
Naokazu Fujii,^c Takayuki Okabe,^d Touji Hashimoto,^e Mari Kogo,^{a,b} and Tadanori Sasaki^a

^aDepartment of Hospital Pharmaceutics, School of Pharmacy, Showa University; 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan; ^bDepartment of Pharmacy, Showa University Fujigaoka Hospital; 1-30 Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama 227-8501, Japan; ^cDepartment of Otorhinolaryngology, Showa University Fujigaoka Hospital; 1-30 Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama 227-8501, Japan; ^dDepartment of Radiation Oncology, Showa University Hospital; 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan; and ^eDepartment of Radiology, Showa University Fujigaoka Hospital; 1-30 Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama 227-8501, Japan.

(Received April 25, 2016; Accepted October 23, 2016)

Radiotherapy (RT) and chemoradiotherapy (CRT) is widely accepted as the standard treatment for head and neck cancer (HNC). Oral mucositis (OM) often develops as an adverse reaction in HNC patients that receive RT or CRT involving S-1. However, little is known about the risk factors for OM in HNC patients. We retrospectively evaluated patients' pre-treatment clinical data in order to identify the risk factors for severe OM in HNC patients that are treated with RT or CRT involving S-1. We analyzed the cases of 129 patients who received RT or CRT involving S-1 for HNC. The endpoint of the survey was the occurrence of severe OM ($\geq$ grade 2). Risk factors that were significantly related to severe OM were identified using logistic regression analysis. The patients' mean age was 69.3 ± 10.1 years, and 118 (92 %) of the patients were male. The primary tumor was located in the oropharynx in 21.7 % of cases. Severe OM occurred in 85.0 % of cases. In the univariate analysis, the following variables were found to be associated with severe OM: age, the type of radiotherapy, disease stage, and chemotherapy. In the multivariate analysis, the location of the primary tumor and chemotherapy were identified as significant risk factors that contributed independently to the risk of severe OM ($p < 0.05$). Our analysis suggests that cancer of the oropharynx and CRT are important risk factors for severe OM in HNC patients that undergo RT or CRT involving S-1.

Key words—oral mucositis; risk factor; chemoradiotherapy; head and neck cancer

緒 言

頭頸部がんの発生頻度は全がんに対して 5 % 程度と低い。頭頸部には咀嚼、嚥下、発声、呼吸など生活機能に重要な役割を果たす臓器が含まれ、これらが障害されると患者の QOL に非常に深刻な影響を及ぼす。頭頸部がんの治療は、手術、放射線療法、化学療法などが集学的に行われる。その中でも放射線療法はこれらの機能・形態の温存という点から最

も主軸となる治療である。また、放射線療法に化学療法を追加した化学放射線療法は進行がんを選択される。局所進行上咽頭がんに対する放射線単独療法と化学放射線療法とのランダム化比較試験において、化学放射線療法が放射線単独療法と比較して生存率を向上させることが示されている（5 年生存率 67 % vs. 37 %, $p = 0.001$ ）。¹⁾

一方、放射線療法ではしばしば重篤な有害事象が発現し、代表的な有害事象としては皮膚炎や粘膜炎、味覚障害などがある。特に、粘膜炎の発現率は高く、約 80 % の患者に発現すると言われている。²⁾ また、化学放射線療法は放射線単独療法と比較して有害事象が強く出現することが問題となっており、

^a昭和大学薬学部病院薬剤学講座、^b昭和大学藤が丘病院薬局、^c昭和大学藤が丘病院耳鼻咽喉科、^d昭和大学病院放射線治療科、^e昭和大学藤が丘病院放射線科

*e-mail: akiko.n@cmed.showa-u.ac.jp

Grade 2 以上の粘膜炎発症リスクは放射線単独と比較して 5.6 倍高いと報告されている。³⁾ 粘膜炎は患者にとって苦痛を伴い経口摂取の低下や嚥下機能障害を引き起こし、治療の中断の原因となる。しかし、粘膜炎のリスクについては年齢や腫瘍の発現部位、放射線量などいくつかの因子が提示されているもののコンセンサスは得られていない。また、併用化学療法における抗がん剤に関しては、5-FU においてリスクが増加するという報告はあるものの、³⁾ S-1 療法を含めたリスク解析は行われていない。

そこで、本研究では、臨床における治療選択の意思決定を支援することを目的に、頭頸部がん患者を対象に S-1 を含む化学放射線療法施行後の重篤な粘膜炎発現に関与する危険因子及び寄与度を、放射線や化学療法などの治療に関連する因子を含め検討した。

方 法

1. 調査期間及び対象患者 2005 年 1 月から 2015 年 3 月に昭和大学藤が丘病院（当院）耳鼻咽喉科にて頭頸部がんと診断され、放射線療法又は化学放射線療法を施行した患者のうち頭頸部以外への照射、甲状腺がん、エンドポイントの記述がなかった患者を除外した 129 例を対象とした。

頭頸部がんは、生検で病理組織学的にがんと診断された症例とし、病期は、内視鏡検査のほか、頸部・胸部 computed tomography (CT)、骨シンチグラフィの画像診断を基に International Union Against Cancer (UICC) の TNM 分類に従い決定した。

放射線療法はすべての原発部位に対し分割照射（1 日 1 回、1 回 2 Gy）若しくは過分割照射（1 日 2 回、1 回 1.2 Gy）を行った。化学療法は S-1 単独療法（80 mg/m²）、⁴⁾ セツキシマブ単独療法（1st; 400 mg/m², 2nd~; 250 mg/m²）、⁵⁾ SN 療法（S-1 80 mg/m², Nedaplatin 90 mg/m²）⁶⁾ のいずれかを行った。SN 療法では制吐剤として 1 日目に抗セロトニン製剤とデキサメタゾンを併用した。

2. 調査方法 診療録より患者背景因子、腫瘍関連因子、血液検査因子については化学療法開始前のデータを調査した。治療関連因子については化学放射線療法開始後のデータを調査した。

患者背景因子としては、治療開始時の年齢、性別、飲酒歴、喫煙歴、腫瘍関連因子としては、Stage 分類、原発腫瘍部位（上咽頭・副鼻腔・中咽頭・口腔・下咽頭・喉頭）、血液検査因子としては、白血球（white blood cell; WBC）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase; ALT）、クレアチニン（creatinine; Cr）、アルブミン（albumin; Alb）、C 反応性タンパク（C-reactive protein; CRP）、治療関連因子としては、化学療法の有無、放射線照射量、照射方法を調査した。

3. エンドポイント エンドポイントは、Grade 2 以上の粘膜炎を重篤な粘膜炎と定義し、その発現とした。粘膜炎の評価は National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) ver 3.0 を用いて行い、患者の放射線治療期間中に診療録に記載された最も高いグレードを記録した。

4. 統計解析 粘膜炎発現の有無を 2 群に層別化した（粘膜炎の発現 Grade 2 未満 vs. 2 以上）。対象患者を各背景因子の有無や基準値により 2 群に分け、粘膜炎の発現に関与する因子を *t* 検定又は χ^2 検定により比較検討した。さらに、これらの交絡因子を除外するために、 $p < 0.05$ の因子について、多変量解析（ロジスティック回帰分析、変数増加法）にて重篤な粘膜炎発現に独立して寄与する有意な因子を抽出し、その寄与度（odds ratio; OR）及びその 95% 信頼区間（confidence interval; CI）を算出した。すべての検定は両側性で $p < 0.05$ を統計学的有意とみなした。

統計解析は SPSS Statistics version 23.0（エス・ピー・エス・エス株式会社、東京）を用いて行った。

5. 倫理的事項 本研究は既存の情報を用いた後ろ向きコホート研究であり、昭和大学藤が丘病院臨床試験審査委員会による審査承認を得た（受付番号：201516）。

結 果

1. 患者背景 対象となった 129 人の患者背景を Table 1 に示す。患者の約 90% が男性、年齢の平均値は 69.3 ± 10.1 歳であった。約 80% の患者に喫煙歴、飲酒歴があった。原発腫瘍部位は、副鼻腔 3.9%、上咽頭 3.1%、口腔 7.8%、中咽頭 21.7%、下咽頭 18.6%、喉頭 45.0% であった。Stage 4 の患

Table 1. Characteristics

	<i>n</i> (%), mean $\pm$ S.D.
No. of subjects	129
Mean age in yrs	69.3 $\pm$ 10.1
Gender	
Male	118 (91.5)
Female	11 (8.5)
Alcohol use	
No	25 (19.8)
Yes	101 (80.2)
Tobacco	
No	24 (19.0)
Yes	102 (81.0)
Type of radiation therapy	
Standard	86 (66.7)
Hyperfractionation	43 (33.3)
Mean cumulative dose in Gy	66.6 $\pm$ 7.0
Primary tumor location	
Paranasal sinuses	5 (3.9)
Nasopharynx	4 (3.1)
Oral cavity	10 (7.8)
Oropharynx	28 (21.7)
Hypopharynx	24 (18.6)
Larynx	58 (45.0)
Stage	
1	40 (31.0)
2	22 (17.1)
3	16 (12.4)
4	51 (39.5)
Chemotherapy	
No	59 (45.7)
Concurrent	70 (54.3)
Type of Chemotherapy	
S-1	18 (25.7)
S-1/Nedaplatin	48 (68.6)
Cetuximab	4 (5.7)
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6.6 $\pm$ 2.7
ALT (IU/L)	21.2 $\pm$ 19.2
Cr (mg/dL)	0.84 $\pm$ 0.28
Alb (g/dL)	4.11 $\pm$ 0.38
CRP (mg/dL)	0.69 $\pm$ 1.43

者が 39.5%と最も多く、ついで Stage 1 が約 3 割を占めた。放射線単独治療を行った患者が 45.7%で、54.3%は化学療法を併用していた。放射線療法は 66.7%が分割照射、33.3%が過分割照射であった。化学療法は、S-1 単独療法が 25.7%、セツキシマブ単独療法が 5.7%、SN 療法が 68.6%であった。本研究では治療開始時よりアズノール含嗽液が処方されている症例は多かったが、アドヒアランスなど使

用状況については記載がなかった。また、口腔ケアについても詳細な記載がほとんどなかった。

2. エンドポイント 重篤な粘膜炎の発現は 91 例 (70.5%) に認められた。Grade 1 は 19 例 (14.7%)、Grade 2 は 74 例 (57.4%)、Grade 3 は 17 例 (13.2%) であった。粘膜炎の発現時期は治療開始後 15.4 $\pm$ 9.2 日、重篤な粘膜炎の発現時期は治療開始後 26.3 $\pm$ 12.8 日であった。

3. 単変量解析 治療開始時に過分割照射 ($p=0.006$)、Stage 3 以上 ($p=0.020$)、原発部位 ($p=0.002$)、化学療法の併用 ($p<0.001$) の患者において、重篤な粘膜炎の発現率が有意に高値であった (Table 2)。

性別、飲酒歴、喫煙歴、放射線照射量、治療開始前の血液検査所見 (WBC, ALT, Cr, Alb, CRP) は粘膜炎との関連性は認められなかった (Table 2)。

4. 多変量解析 Table 3 に OR と 95% CI を示す。頭頸部がん放射線療法における粘膜炎の発現に独立して寄与する有意な因子として、中咽頭・口腔 (OR 5.862; 95%CI 1.789–19.211)、化学療法の併用 (OR 7.196; 95%CI 2.908–17.808) の 2 つの因子が抽出された ($p<0.05$)。これは、原発部位が中咽頭・口腔であると他の部位と比べて 5.9 倍、化学療法を併用すると 7.2 倍重篤な粘膜炎の発現リスクが上昇することを示す。

考 察

本研究では頭頸部がん患者に対する放射線療法時の重篤な粘膜炎のリスクとして化学療法と原発部位 (中咽頭、口腔) が抽出された。また、化学療法併用時は放射線単独時と比較し 7.2 倍、原発部位が中咽頭・口腔ではその他の部位と比較し 5.9 倍粘膜炎の発現リスクが上昇することが明らかとなった。粘膜炎は患者にとって苦痛を伴い経口摂取の低下や嚥下機能障害を引き起こし、治療の中断の原因となることから、粘膜炎の発現リスクを明らかにすることはがん臨床において重要である。特に、中咽頭、口腔がん患者に S-1 を含めた化学放射線療法を施行する場合においてはそのリスクが最も高くなる可能性があることからそのリスクを考えて治療戦略を計画することが重要である。

粘膜炎の発現率は約 80%と報告されている。²⁾ 本研究においても粘膜炎の発現率は同様の傾向を示し

Table 2. Univariate Analysis of Risk Factor in the Oral Mucositis

	Oral mucositis		<i>p</i> value
	Grade<2 <i>n</i> =38	Grade≥2 <i>n</i> =91	
Age			0.059
<65	7 (18.4)	32 (35.2)	
≥65	31 (81.6)	59 (64.8)	
Gender			0.586
Male	35 (92.1)	83 (91.2)	
Female	3 (7.9)	8 (8.8)	
Alcohol use			0.056
No	11 (28.9)	14 (15.4)	
Yes	25 (65.8)	76 (83.5)	
Tobacco			0.602
No	6 (15.8)	18 (19.8)	
Yes	31 (81.6)	71 (78.0)	
Type of radiation therapy			0.006*
Standard	32 (84.2)	54 (59.3)	
Hyperfractionation	6 (15.8)	37 (40.7)	
Primary tumor location			0.002*
Oropharynx, Oral cavity	4 (10.5)	34 (37.4)	
Other	34 (89.5)	57 (62.6)	
Stage			0.020*
1, 2	25 (65.8)	37 (40.7)	
3, 4	13 (34.2)	54 (59.3)	
Chemotherapy			<0.001*
No	29 (76.3)	30 (33.0)	
Concurrent	9 (23.7)	61 (67.0)	
WBC (×10 ³ /μL)			0.245
≤9.8	36 (94.7)	79 (86.8)	
>9.8	1 (2.6)	7 (7.7)	
ALT (IU/L)			0.446
≤45	33 (86.8)	84 (92.3)	
>45	2 (5.3)	3 (3.3)	
Cr (mg/dL)			0.539
≤1.04	32 (84.2)	76 (83.5)	
>1.04	4 (10.5)	11 (12.1)	
Alb (g/dL)			0.113
≥3.8	30 (79.0)	79 (86.8)	
<3.8	7 (18.4)	8 (8.8)	
CRP (mg/dL)			0.837
≤0.3	12 (31.6)	50 (54.9)	
>0.3	8 (21.1)	30 (33.0)	
Cumulative dose in Gy	64.6±8.2	67.4±6.3	0.059

Values are number and percentage of patients or mean±S.D. **p*<0.05.

た。また、粘膜炎の発現時期は治療開始後 15.4±9.2 日、重篤な粘膜炎の発現時期は治療開始後 26.3±12.8 日であったことから口腔内のモニタリングを 2 週目より開始し、4 週目においては特に強化する必要がある。

Table 3. Multivariate Analysis of Risk Factor in the Oral Mucositis

Variables	β	OR	95% CI	<i>p</i> value
Primary tumor location				
oropharynx/oral cavity vs. other	1.768	5.862	1.789–19.211	0.003
Chemotherapy				
no vs. concurrent	1.974	7.196	2.908–17.808	<0.001

OR: odds ratio=exp(β), CI: confidence interval.

本研究では化学療法併用が粘膜炎のリスクであることが示唆された。化学療法併用が粘膜炎の危険因子であることは以前にも示されており、5-FU が粘膜炎増悪のリスクになるという報告もある。³⁾ しながら、S-1 を含めた放射性化学療法施行後の重篤な粘膜炎の検討は、初めての報告であり、今後の治療戦略に大きな影響をもたらす可能性が考えられた。したがって、化学療法を併用する際、特に S-1 を投与する際は、粘膜炎の重症化に注意する必要がある。本研究では S-1 を含む化学療法のほかにセツキシマブ併用についても検討したがセツキシマブ単独での症例数が少ないため、粘膜炎発現との関連性については検討できなかった。今後、分子標的薬であるセツキシマブが粘膜炎にどのような影響を及ぼすか、検討していく必要がある。

Vera らは放射線治療を受けた頭頸部がん患者に対して粘膜炎の大規模調査を行い、放射線総線量>50 Gy がリスク因子であったことを提示している。⁷⁾ しかし、本研究ではほぼすべての症例で>50 Gy 照射しており、粘膜炎の重症度と放射線総照射量には関連が認められなかった (Table 2)。秦らは口腔内の照射量が多いと粘膜炎の発症リスクが高いと示している。³⁾ 総照射量のうち口腔内の照射量を検討するためには照射野や線量分布を詳細に理解する必要がある。本研究は後ろ向きコホート研究であり詳細な照射野の記述がなかったため解剖学的に照射野が口腔内に局限し易い中咽頭・口腔がんを他部位と比較検討した。その結果、中咽頭・口腔がんが粘膜炎のオッズ比が高かった。詳細な照射野が確認し難い実臨床の現場では原発部位を考慮することが粘膜炎のリスクを判断するうえで 1 つの指標になり得ると考えられる。しかし、上咽頭がんの進行例では病変部位が広範囲に及ぶこともあり、それに伴い口腔内照射量が増加する場合も少なくはないため、原発部

位に加えて Stage 分類も考慮した検討を行う必要がある。

Vera らは、若年者のほうが高齢者より粘膜炎発現リスクが高いと報告している。⁷⁾しかし、本研究では年齢（65 歳未満）と粘膜炎との関連性は認められなかった。その理由として、若年者には化学放射線療法を選択する傾向があり、化学療法の併用と交絡していた可能性が考えられた。

放射線の照射方法には 1 日 1 回の分割照射と 1 日 2 回の過分割照射がある。分割照射群と過分割照射群の無作為化比較試験では過分割照射は分割照射に比べ治療成績は向上する一方、有害事象を増強することが示されている。⁸⁾本研究でも単変量解析において過分割照射で粘膜炎のリスクが高かった。しかし、多変量解析ではその関連性は認められなかった。その理由として、化学療法併用時は、過分割照射の割合が高かったことが考えられる。また、Stage 分類は、単変量解析において Stage 3, 4 群の方が Stage 1, 2 群より粘膜炎の発現リスクが高値であったが多変量解析では有意な危険因子として抽出されなかった。その理由として、Stage 1, 2 群では RT 単独の患者が多く（1, 2 群：70.5%，3, 4 群：23.5%）、化学療法併用と交絡していたことが考えられる。

粘膜炎は有効な予防法が確立されていないものの、口腔ケアや口腔内乾燥を緩和することが粘膜炎の軽減につながると言われている。しかし、本研究は後ろ向きコホート研究であるため口腔ケアや支持療法に関する詳細な記載がなかった。これら口腔ケアや支持療法に関する詳細な記載がなかったのは本研究の重大な研究の限界である。今後は、それらを含めた粘膜炎に関する検討を行うことが必要である。

放射線性粘膜炎は、患者の摂食、嚥下、構音など機能を著しく低下させる合併症である。本研究によ

り重篤な粘膜炎の発現リスクが明らかになったことでそのリスクを考えて治療戦略を計画することが可能となる。また、今後は、粘膜炎の重症度とオピオイドを含めた鎮痛薬や抗がん薬の投与量及び予後との関係を明らかにするなど更なる検討が期待される。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Al-Sarraf M., LeBlanc M., Giri P. G., Fu K. K., Cooper J., Vuong T., Forastiere A. A., Adams G., Sakr W. A., Schuller D. E., Ensley J. F., *J. Clin. Oncol.*, **16**, 1310–1317 (1998).
- 2) Trotti A., Bellm L. A., Epstein J. B., Frame D., Fuchs H. J., Gwede C. K., Komaroff E., Nalysnyk L., Zilberberg M. D., *Radiother. Oncol.*, **66**, 253–262 (2003).
- 3) Hata H., Ota Y., Ueno T., Kurihara K., Nishimura T., Onozawa Y., Zenda S., *Japanese Journal of Head and Neck Cancer*, **33**, 48–53 (2007).
- 4) Harada K., Ferdous T., Yoshida H., *Oncol. Rep.*, **18**, 1077–1083 (2007).
- 5) Bonner J. A., Harari P. M., Giralt J., Cohen R. B., Jones C. U., Sur R. K., Raben D., Baselga J., Spencer S. A., Zhu J., Youssoufian H., Rowinsky E. K., Ang K. K., *Lancet Oncol.*, **11**, 21–28 (2010).
- 6) Ohashi T., Ohnishi M., Tanahashi S., Murai M., *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **41**, 348–352 (2011).
- 7) Vera-Llonch M., Oster G., Hagiwara M., Sonnis S., *Cancer*, **106**, 329–336 (2006).
- 8) Fu K. K., Pajak T. F., Trotti A., Jones C. U., Spencer S. A., Phillips T. L., Garden A. S., Ridge J. A., Cooper J. S., Ang K. K., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **48**, 7–16 (2000).