

平成 27年 7月 31日

日本音声言語医学会理事長 殿

所属施設・部局 国立がん研究センター東病院

骨軟部腫瘍・リハビリテーション科

申請者(代表者) 飯野 由恵 (署名・捺印)

所属部局責任者 林 隆一 (署名・捺印)

研究報告書

プロジェクトの名称：適切なリハビリの介入を目指した、喉頭癌に対する（化学）放射線治療による有害事象の経時的評価 — 喉頭機能に焦点をあてて —

1. 実施結果の概要（800字程度：なお、その中に本経費で購入した機器・消耗品等が、どのように研究に活用されたのかを簡潔に記入する。）

喉頭癌に対する（化学）放射線治療では、片側声帯の腫瘍であっても、健側声帯や周囲の組織も照射範囲に含まれる。そのため、疾患自体によって音声障害が生じると同時に、放射線治療に伴う炎症や線維化といった変化が加わり、声の変化や嚥下障害、嚥下時痛や咽頭乾燥感などといった有害事象に悩まされることがある。喉頭癌に対して（化学）放射線治療を受ける患者の発声機能について、主観・客観の両側面を治療開始時から経時的に調査し、音声障害や喉頭所見の経時変化ならびにこれらの関連性を明らかにすることを目的とした。

対象は2012年12月から2015年7月までの2年7ヶ月間に、喉頭癌に対して（化学）放射線治療を受けた患者で、声門上癌5名、声門癌16名である。方法は、治療開始前・治療中（3週：20-30Gy、5週：40-50Gy）・治療終了時（60-70Gy）・治療終了後（2週・1ヶ月・3ヶ月・6ヶ月・12ヶ月）の時点で、主観的評価（Voice Handicap Index、以下VHI）と、客観的評価（GRBAS尺度、音響分析、喉頭内視鏡所見）の両者を行ない、比較検討した。

客観的評価、主観的評価の全てのパラメーターにおいて、治療終了から治療後2週にかけて最も悪化する傾向を認めた一方で、治療終了1ヶ月ないし3ヶ月時点では治療前と同程度以上に改善が認められた。また、声の悪化には、放射線治療に伴う声帯や咽頭粘膜の炎症、白苔形成といった器質的な変化による粘膜波動の低下が関与していると考えられた。客観的評価のみならず、主観的評価としてVHIを用い、比較検討を行ったことで、患者本来の音声QOLを把握することが可能であった。

なお助成金は、データ収集・解析のためのパソコンならびに消耗品（データ保存のためのメディアなど）に活用させて頂いた。

2. 本研究に関わる将来展望

(1) 研究成果とそのインパクト (A4用紙に2~3枚程度)

はじめに

頭頸部領域には、呼吸、発声、構音、咀嚼、嚥下といった日常生活における重要な機能を司る器官が集中している。従って、頭頸部腫瘍の治療に際しては生存率の向上とともに、これらの機能を考慮して治療中・治療後のQOLを維持することが極めて重要である。

頭頸部癌のなかでも、喉頭癌は頻度が高い。喉頭癌の治療方法には、手術、放射線単独治療、化学放射線治療があるが、以前から早期癌は放射線治療が選択されることが多かったことに加え、近年の抗がん剤の進歩と相まって、進行癌であっても喉頭を温存し、化学放射線治療が行われる機会が多い。しかしながらその一方で、(化学)放射線治療による嗄声や嚥下障害などの有害事象に悩まされる患者も少なからず存在する。

このような現状において、(化学)放射線治療によって誘発される嗄声や嚥下障害の出現・軽快・消退時期や喉頭所見の経時的変化が明らかとなれば、リハビリテーションも適切なタイミングで患者に介入でき、患者・家族が安心して医療を受けることが可能となると考えられる。しかしながら、それぞれの有害事象に関し、治療開始時から終了後まで経時的にまとめた報告はほとんどない。本研究では、喉頭癌に対して(化学)放射線治療を受ける患者の発声機能と音声に関するQOLを主観・客観の両側面から、治療開始時から経時的に調査した。調査結果を解析することで、音声障害の出現・軽快・消退時期や喉頭所見の経時的変化のパターン、さらにこれらの変化と患者QOLの関連性を明らかにすることを目的とした。

対象および方法

2012年12月から2015年7月に慶應義塾大学病院耳鼻咽喉科において、喉頭癌に対して放射線治療もしくは化学放射線治療を受けた患者のうち、治療前から治療後半年以上、発声機能に代表される咽喉頭機能とQOLに関する評価が可能であった21名を対象とした。声門上癌が5名、声門癌が16名、平均年齢は68歳(63-81歳)であった。TNM分類では、Tに関してはT1aが5名、T1bが2名、T2が12名、T3が2名、Nに関してはN0が18名、N1が2名、N2が1名、Mに関しては全例M0であった。研究の趣旨が理解できないなどのコミュニケーションが困難な患者、喉頭摘出術や経口的切除術などの外科的治療を受けた患者、その他、担当医が不適当と判断する理由のある場合は除外した。治療前、治療開始3週目(20-30Gy)、5週目(40-50Gy)、治療終了時(60-70Gy)、治療終了後2週、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月の計9回、評価を実施した。評価方法は、客観的評価項目としてGRBAS尺度、音響分析、喉頭内視鏡所見(Massachusetts Eye and Ear Infirmary Voice and Speech Laboratory: 声帯粘膜波動)を、主観的評価としてはVHIを聴取した。

結果および考察

① 客観的評価

GRBAS尺度と音響分析のスコアは、治療開始後徐々に悪化し、治療終了時から治療後2週に最も悪い値を示した(図1-5)。GRBAS尺度では特にGとBの悪化が顕著であった。その後は治療終了後1ヶ月から3ヶ月の間に治療前と同程度まで回復し、治療後12ヶ月まで緩やかな改善が認められた。音響分析はGRBAS尺度と比較すると、やや回復が遅い傾向を示し、音響分析のスコアは治療後6ヶ月に増悪する項目も認められた。喉頭内視鏡所見で検討

した声帯粘膜波動は、治療開始後徐々に低下し、発赤や白苔形成が目立つ治療終了時から治療終了後2週に最も低下していた（図6）。患側は腫瘍自体の影響や診断目的に行った喉頭微細手術の影響のために治療開始前より粘膜波動の低下が認められたが、治療終了後3ヶ月の時点で治療前と比較して相対的により良い程度まで粘膜波動は回復を示した。健側の粘膜波動は20-30Gy以降より低下し、治療終了後2週で最も悪化した。治療終了後1ヶ月に最も回復し、その後も徐々に回復する傾向を認めたが、12ヶ月経過しても治療前と同程度までの回復は得られておらず、放射線治療の長期的な後遺症を示唆した。

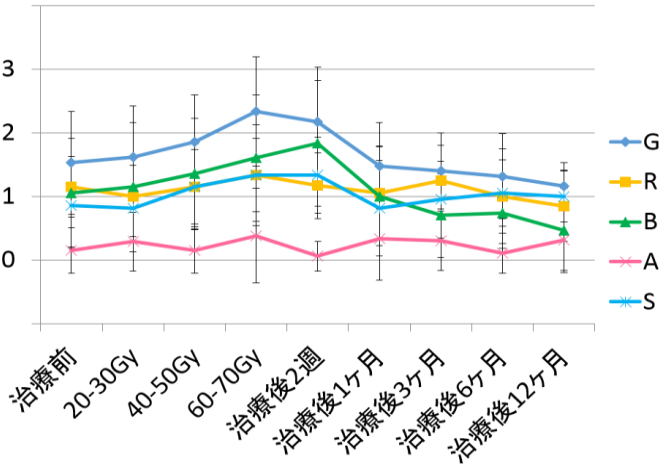


図1.GRBAS尺度

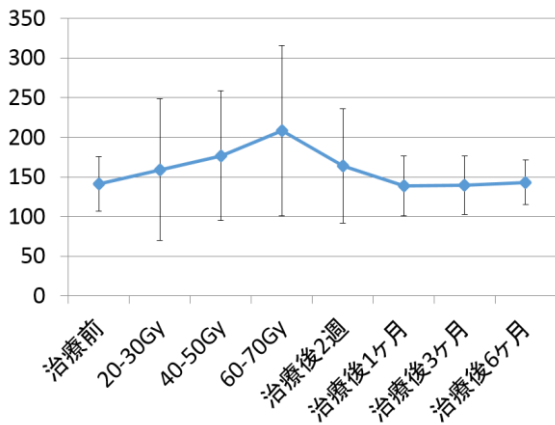


図2.F0(Hz)

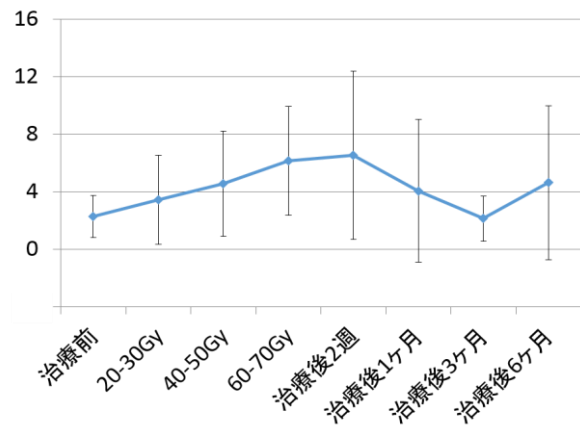


図3.Jitter(%)

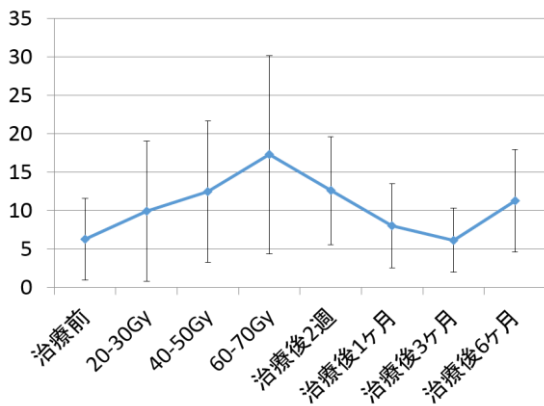


図4.Shimmer(%)

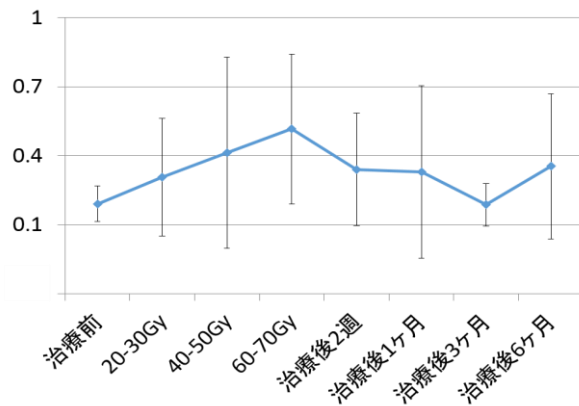


図5.NHR

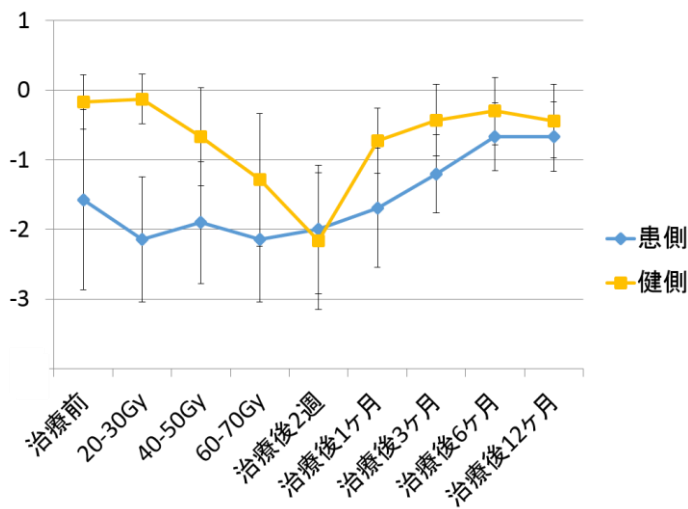


図6.喉頭内視鏡所見(声帯粘膜波動)

② 主観的評価

客観的評価は治療経過に伴い悪化したが、主観的評価のVHI（図7）では20-30Gy時に一度改善を示し、その後治療終了後2週まで徐々に増悪した。下位項目も3項目ともに治療終了後2週にかけて増悪する傾向を認めたが、検討した全期間にわたりFunctionalとPhysicalの両者がEmotionalより高い数値を示した。なお、スコアは治療後1ヶ月の時点までに急激な改善を認め、客観的評価とともに治療前よりむしろより良いレベルまで回復した。喉頭癌のうち、特に声門癌は腫瘍自体の影響により治療前から音声の評価は悪かったが、治療により病変が消失したこと、また放射線治療による声帯炎も治癒したことにより、治療前より声質が改善したと考えられた。

主観的評価と客観的評価はほぼ同様の経過を辿る結果であったが、主観的評価の方が客観的評価に比し、最も悪い時期が2週遅いが、その後一気に軽快するという結果が示された。

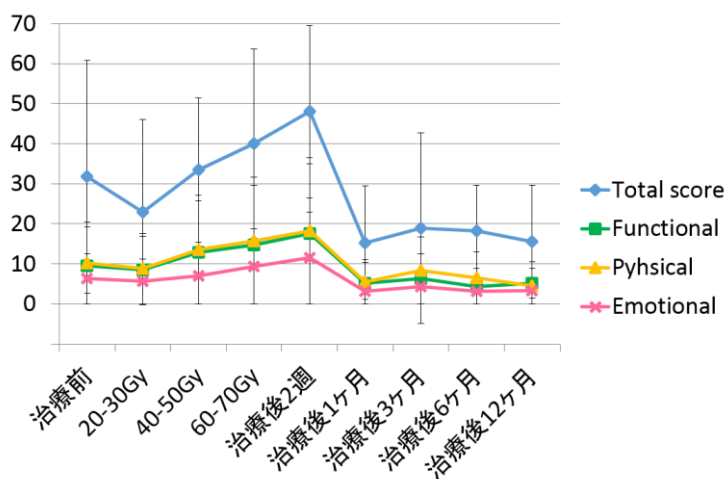


図7.VHI

まとめ

喉頭癌に対して（化学）放射線治療を受ける患者の音声に関する主観・客観の両側面を治療開始時から経時的に調査し、音声障害ならびに患者QOLの経時的变化、さらには相互の関連性を明らかにすることを目的とし検討を行った。本研究により、治療に伴う音声の悪化時期や回復時期が明らかとなった。治療経過に伴い、主観・客観的評価ともに悪化す

るが、悪化の時期にずれが生じることから、客観的評価のみならず、主観的評価を用いることで、より正確に患者本来の音声QOLを把握できると思われる。今後は本研究結果を活かし、喉頭癌のみならず、種々の頭頸部癌に対する（化学）放射線治療の治療中から治療終了後にかけて、適切な時期に、患者それぞれの病態に即した言語聴覚士の介入ができるよう、検討を進めたいと考えている。

（2）その他に特記すべきことがありましたら記入ください。

研究代表者、研究分担者の本務先移籍により、データ収集が不十分な検査項目が生じた。

謝辞

本研究は、平成26年度（第8回）音声言語医学に関する研究助成を受けて実施しました。大森孝一理事長、役員の方、ならびに本学会会員の先生方に深謝いたします。

3. 実績発表（発表予定を含む）

代表者・分担者氏名	発表論文名・著者名等（音声言語医学誌の投稿規定に沿った書式でお願いします）（著者名：論文名、雑誌名、巻：頁、年次。）
飯野由恵	1. 飯野由恵, 齋藤康一郎, 辻哲也, 他：第58回日本音声言語医学会総会・学術講演会, 2012年10月17-18日, 頭頸部腫瘍患者への（化学）放射線治療における咽喉頭機能の経時的変化. 2. Yoshie Iino, Koichiro Saito, Tetsuya Tsuji, et al, 5 th World congress IFHNOS and Annual Meeting AHNS, July 26-30, 2014, NY, Sequential evaluation clarifies the time-dependent damages on vocal and swallowing functions induced by (chemo-)radiotherapy against head and neck cancer 3. 飯野由恵, 齋藤康一郎, 辻哲也, 他：第59回日本音声言語医学会総会・学術講演会, 2013年10月9-10日, 声門癌患者の（化学）放射線治療経過中における音声機能の変化. 4. 飯野由恵, 齋藤康一郎, 辻哲也, 他：第59回日本音声言語医学会総会・学術講演会, 2015年10月15-16日, 適切なりハビリの介入を目指した、喉頭癌に対する（化学）放射線治療による有害事象の経時的評価 —喉頭機能に焦点をあてて—（発表予定）