

研究論文

頭頸部がんサバイバーにおける 粒子線治療の晩期有害事象の検討

Late Adverse Events of Particle Beam Therapy for the Survivors with Head and Neck Cancer

戎谷明日香¹⁾, 山内 栄子²⁾, 丸 光恵³⁾

Asuka Ebisutani, Eiko Yamauchi, Mitsue Maru

キーワード：晩期有害事象，粒子線治療，頭頸部がん

key words：Late Adverse Events, Particle Beam Therapy, Head and Neck Cancer

要 旨

本研究の目的は、頭頸部がんサバイバーが経験する粒子線治療の晩期有害事象の実態を明らかにすることである。頭頸部がん治療のために粒子線治療を受け半年以上経過した13名を対象に、診療録及び半構造化面接により発生した晩期有害事象や日常生活への影響等のデータを収集した。収集したデータは、晩期有害事象の発生数を算出し、重症度を有害事象共通用語基準の日本語版（CTCAE V4.0-JCOG）を用いて分類・比較した。対象者のがんの発生部位は副鼻腔4名、鼻腔3名等であった。全対象者に発生した晩期有害事象は37種類に分類され、中耳の炎症10名、開口障害10名、聴覚障害8名等が多かった。一人あたりの晩期有害事象数は6-16（中央値8）個、発症時期は同程度の照射部位・線量であっても対象者によって異なり、顎骨壊死では50か月の差を認めた。中枢神経系壊死を経験した1名は口腔瘻の悪化により負の連鎖を起こしていた。生命を脅かす脳症・中枢神経壊死の早期発見・予防支援の必要性が示唆された。

受付日：2018年12月25日 受理日：2019年3月12日

- 1) 兵庫県立粒子線医療センター附属神戸陽子線センター, 2) 愛媛大学大学院医学系研究科看護学専攻,
3) 甲南女子大学看護リハビリテーション学部

I. はじめに

粒子線治療はX線治療とは異なり、二本鎖切断というDNA損傷を生じさせるために殺細胞効果が高く、また深部で最大線量を形成するために正常組織への影響を最小限に標的部位に高線量を集中できる（不破，加藤，2014）。そのため、粒子線治療は局所進行がんや放射線抵抗性腫瘍などにも高い奏効率が得られることから、近年では頭頸部がん治療にも多く用いられる（櫻井，石川，2017；鎌田，塩山，辻，2017）。粒子線治療は通常、形態や機能を温存できる治療であるが、狭い範囲に器官が密集する頭頸部では腫瘍周囲の器官にも同等の高線量の粒子線が照射されることになり、視覚器，聴覚器，脳などの重要な器官に晩期有害事象が生じる。先行研究では、中枢神経系壊死の発症率・経時変化・重症度・線種による発症率の差・随伴症状（Miyawaki et al., 2009），悪性黒色腫の治療後ではGrade3以上の白内障，口腔粘膜炎と疼痛，歯周病，視神経障害，網膜症，鼻出血が発症すること（Demizu et al., 2014；Toyomasu et al., 2018），頭蓋内腫瘍に対する陽子線治療後の重大な晩期有害事象として網膜症，視神経障害，脳壊死が発症することとそれらの発症率（北条ら，2011）について報告されている。これらの先行研究は、いずれも副作用としての毒性評価であり、粒子線治療を受けた頭頸部がん患者が体験する晩期有害事象や生活への影響については明らかにされていない。これらの合併・後遺障害である晩期有害事象は、嚥下摂食などの機能だけでなく、味わうことの満足感や対人関係社会性などのQuality of lifeにも著しく影響を及ぼしていると思われる。粒子線治療を受けた頭頸部がん患者の支援のためには、彼らが体験する晩期有害事象の実態を明らかにする必要がある。

II. 研究目的

本研究の目的は、粒子線治療を受けた頭頸部がんサバイバーが経験する晩期有害事象の実態を明らかにし看護の指針を得ることである。なお、本

研究では、晩期有害事象を粒子線治療との因果関係を否定できない有害事象のうち、照射期間中・照射期間後にかかわらず出現した不可逆的な反応とした。

III. 研究方法

1. 対象者

副鼻腔や口腔などの頭頸部領域の、腺様嚢胞がん，悪性黒色腫，神経芽細胞腫等に対するがん治療として陽子線または炭素イオン線による粒子線治療を受けた後半年以上が経過し、晩期有害事象の発症後年数によらず、一種類以上の晩期有害事象を有する患者のうち、研究の同意が得られた患者を対象とした。

2. 調査期間

2014年11月～2015年10月

3. データ収集方法

診療録から、対象者が体験している晩期有害事象，経過，発症や悪化の誘因，日常生活への影響，属性，照射器官，照射方法，照射開始後（以後，治療後）期間についてデータ収集した。

自由回答法による半構造化面接を1人につき1回行った。

4. データ分析方法

- 1) 対象者に発症した晩期有害事象は、有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版（以後，CTCAE v4.0-JCOG）を用いて表現し、重症度（Grade1～Grade4）を評価した。
- 2) 対象者ごとに発症した晩期有害事象数と発症までの期間を算出し、記述統計を行った。
- 3) 対象者に発症した晩期有害事象数の推移，発症した晩期有害事象と耐容線量との関連を検討した。なお、耐容線量は、放射線治療計画ガイドライン「通常分割照射における正常組織の耐容線量」（日本放射線腫瘍学会，2014）をもとに、照射される体積と照射される器官の体積が同じ場合（照射される体積/照射さ

皮膚炎8名で、少なかったのは頭部軟部組織壊死1名、鼻出血1名、皮膚潰瘍1名などであった。

対象者に発症した37種類の晩期有害事象のうち、平均治療後発症期間が1年以内のものは19種類、2年以内のものは11種類、3年以内のものは5種類であった。早い人では口腔粘膜炎や脱毛は治療後1か月、中耳の炎症は治療後2か月で発症していた。また、治療後から発症までの期間は、対象者によって、顎骨壊死では最長50か月、口腔瘻では最長46か月の差がみられた(図1)。

対象者に発症した37種類の晩期有害事象のうち、最大GradeがGrade1であったものは12種類、Grade2は17種類、Grade3は4種類、Grade4は4種類であった(図1)。生死に関わるレベルのGrade4に重症化した晩期有害事象は、視神経障害(3名)、網膜症(1名)、中枢神経系壊死(1名)、脳症(1名)の4種類であった(図1)。

2) 対象者に発症した晩期有害事象数・推移

対象者1人あたりに発症した晩期有害事象数は6-16個(中央値8)であった(表2)。治療後期間別の晩期有害事象数は、治療後6か月では2.0個(範囲1-6)、12か月では4.0個(範囲2-10)、24か月では6.0個(範囲3-15)と推移していた(表3)。晩期有害事象数は、最多の人では、治療後期間が6か月の時点で6個、12か月以降になると10個以上に及んでいた(表3)。

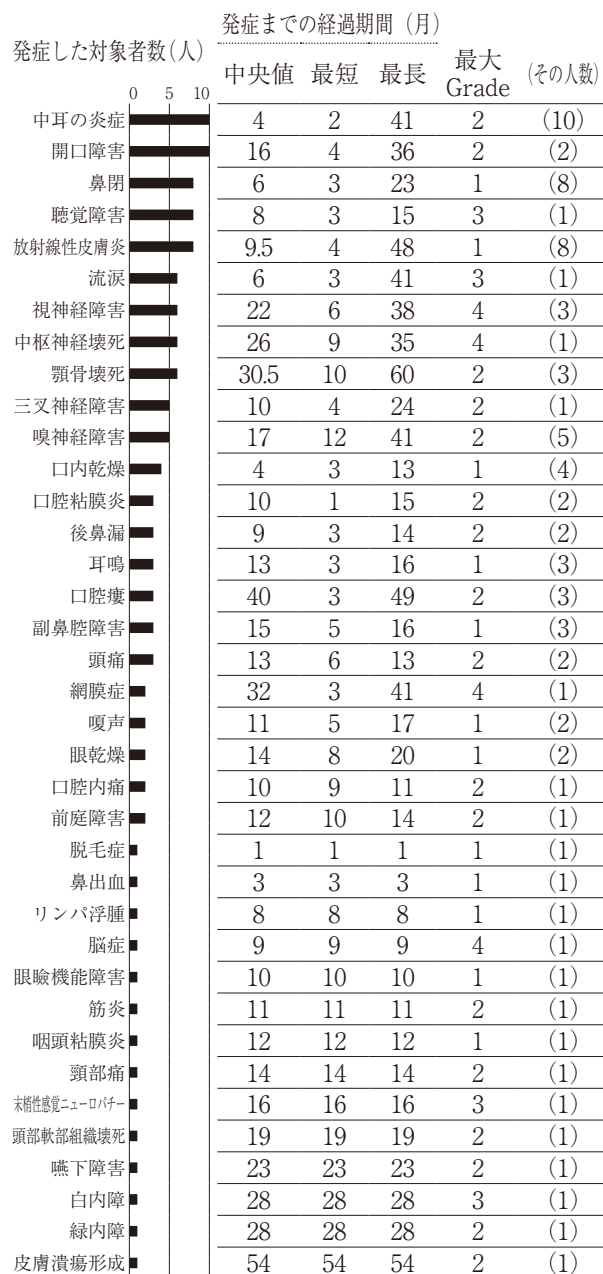


図1 晩期有害事象の発症数と発症までの経過期間

表2 対象者ごとの有害事象数

対象者	晩期有害事象数
A	8
B	6
C	8
D	12
E	6
F	6
G	11
H	7
I	16
J	8
K	14
L	12
M	10
中央値	8

表3 対象者に発症した晩期有害事象の数の推移

経過期間(月)	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
対象者数(人)	13	12	10	8	5	4	4	3	2	1
最多数(個)	6	10	12	15	16	12	12	12	12	10
最少数(個)	1	2	2	3	5	6	7	9	9	10
中央値(個)	2.0	4.0	5.0	6.0	6.0	6.5	9.5	11.0	10.5	10.0

3) 晩期有害事象と耐容線量との関連

臨床試験を元に算出され正常組織の耐用線量を示すTD5/5（5年間で5%に副作用を生ずる線量）を超えない「低」線量が照射された器官においても、晩期有害事象が発症していた。脊髄に「低」線量が照射された7名中1名に頸部痛、顎関節に「低」線量が照射された4名中2名に開口障害、皮膚に「低」線量が照射された5名中2名に放射線性皮膚炎が発症していた。一方、TD50/5（5年間で50%に副作用を生ずる線量）を超える「高」線量が照射された器官のうち視神経や脳では、Grade4の視神経障害と脳症・中枢神経系壊死といった晩期有害事象が発症していた（表4）。

4) 照射器官が同一の対象者の同時期に発症した晩期有害事象数、種類、重症度の比較

同一の照射器官であったのは対象者のうち4名（A, D, G, I）で、そのうち照射開始後期間は対象者Aが8か月、対象者Dが19か月、対象者Gが24か月、対象者Iが31か月であった。そのため、3～4名の比較が可能な照射開始後期間が8か月と19か月の時点で比較をした。同時期に発症した晩期有害事象数、種類、重症度は、照射器官や照射線量が同じでも対象者ごとに異なっていた（表5）。同時期に一人の対象者に発症した晩期有害事象の数は、8か月では1～8個、19か月では9～12個であった。対象者全員に揃って発症した晩期有害事象は、8か月ではなく、19か月では中耳の炎症や聴覚障害などの3個であった。重症度を示す各晩期有害事象の最大Gradeは、8か月ではGrade1～2、19か月ではGrade2～4であった（表5）。

表4 耐容線量と晩期有害事象の有無

晩期有害事象	中枢神経系壊死	頸部痛(脊髄炎)	網膜症	視神経障害	中耳の炎症	口腔瘻(穿孔)	開口障害	頭部軟部組織壊死	放射線性皮膚炎
対象となる器官	脳	脊髄	眼球(網膜)	視神経	中耳	口腔	顎関節	咽頭	皮膚
晩期有害事象が発症した人数/対象となる器官が照射野に含まれた人数(%)	6/10 (60.0)	1/7 (14.3)	2/9 (22.2)	3/11 (42.9)	10/13 (76.9)	3/13 (23.1)	10/13 (76.9)	1/13 (0.1)	8/13 (61.5)
晩期有害事象が発症した人数/高線量が照射された人数(%)	6/10 (60.0)	0/0 (0.0)	2/7 (28.6)	3/7 (42.9)	10/12 (83.3)	3/12 (25.0)	8/9 (88.9)	1/13 (0.1)	6/8 (75.0)
晩期有害事象が発症した人数/低線量が照射された人数(%)	0/0 (0.0)	1/7 (14.3)	0/2 (0.0)	0/4 (0.0)	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	2/4 (50.0)	0/0 (0.0)	2/5 (40.0)

表5 照射器官が同一の対象者の同時期に発症した晩期有害事象、その数、重症度の比較

照射開始後期間	対象者	最大Grade(個)				晩期有害事象の数(個)	晩期有害事象の内容
		1	2	3	4		
8か月	A	7	1	-	-	8	中耳の炎症, 放射線性皮膚炎, 三叉神経障害, 聴覚障害, 口腔粘膜炎, 眼乾燥, 視神経障害, 鼻閉,
	D	6	4	-	-	8	中耳の炎症, 放射線性皮膚炎, 三叉神経障害, 聴覚障害, 開口障害, 流涙, 口腔瘻, 頭痛,
	G	1	-	-	-	1	口内乾燥
	I	2	-	-	-	2	中耳の炎症, 脱毛症
19か月	D	4	5	1	2	12	中耳の炎症, 聴覚障害, 頭痛, 放射線性皮膚炎, 三叉神経障害, 開口障害, 中枢神経壊死, 流涙, 口腔瘻, 脳症, 末梢感覚ニューロパチー, 嗅神経障害
	G	4	5	-	-	9	中耳の炎症, 聴覚障害, 頭痛, 三叉神経障害, 前庭障害, 後鼻漏, 口内乾燥, 鼻閉, 副鼻腔障害
	I	9	1	1	-	11	中耳の炎症, 聴覚障害, 頭痛, 放射線性皮膚炎, 開口障害, 前庭障害, 脱毛症, 筋炎, 頸部痛, 口内乾燥, 耳鳴

* 1 「-」は該当するGradeが発症していないことを示す。

* 2 網掛け箇所は3名に共通, 下線部は2名に共通する晩期有害事象を示す。

5) 晩期有害事象の発症・悪化の要因

視神経障害のGrade4の失明は、治療後期間が31-39か月の時点で誘因なく発症した事例 (J, M) と、治療後期間が28か月の時点で白内障手術をきっかけに発症した事例 (L) があった。また、中枢神経系壊死のGrade4を発症した事例 (D) は、治療後36か月で発症した口腔瘻 (図2) からの感染によって治療後6か月で頭痛を発症し、また脳にGrade1の中枢神経系壊死を表す画像上変化 (図3) が出現した。治療後9か月の時点では抗生剤や抗てんかん薬等の服用を必要とするGrade3の脳症・中枢神経系壊死を発症し、11か月では緊急処置が必要となるGrade4の脳症・中枢神経系壊死になっていた。その後、後遺症である末梢性感覚ニューロパチーが発症していた (図4)。一方、同様の照射がされた他の5名 (G, H, I, J, L) は、治療後期間が24-30か月の時点で中枢神経系壊死が発症していたが、最長60か月経過後も画像上の変化のみのGrade1, またはコルチコステロイド薬を要するGrade2で経過していた。

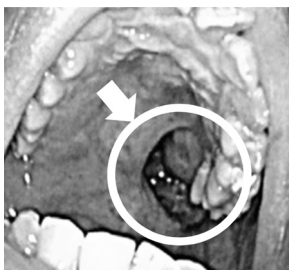


図2 口腔瘻

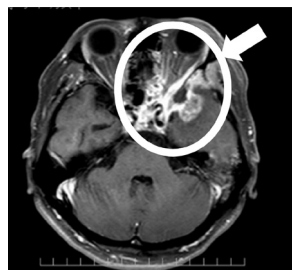


図3 中神経系壊死

このほか、開口訓練や口腔ケアの不足が晩期有害事象の発症・悪化の要因になっていた (表6)。

6) 晩期有害事象の影響を受けた生活行動

晩期有害事象の影響を受けた人が多かった生活行動は、受診・療養13名 (100%), 仕事6名 (85.7%), 交際・つきあい10名 (76.9%), 食事10名 (76.9%), 移動7名 (53.8%) であった (表7)。

表6 晩期有害事象の発症・悪化の誘因

晩期有害事象	誘因
視神経障害	白内障手術
中枢神経壊死/脳症	口腔瘻に対する口腔ケア不足
開口障害	開口訓練の休止・怠慢
顎骨壊死	歯肉マッサージの中断による血流の悪化, 歯肉骨の露出
口腔瘻	硬い食べ物の摂取による潰瘍の発生
口腔内痛	義歯の接触

内容	経過期間 (月)																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
口腔瘻			2																
頭痛						1	2												
中枢神経系壊死									3		4	3	2						
脳症									3		4	3	2						
末梢性感覚ニューロパチー																3		2	

* 治療後経過期間中のGradeの空欄は症状の自覚がないか不明な期間を表す



図4 Grade4の脳症・中枢神経系壊死に至った対象者 (D) の経過

表7 晩期有害事象による生活への影響

生活行動*	影響を受けた人数(名)	当該の生活行動を行っている人数(名)	影響を受けた人の割合(%)	内 容
睡眠	2	13	15.3%	鼻閉、口腔内痛、口内乾燥などによって入眠困難または中途覚醒がある
身の回りの用事・身支度	3	13	23.0%	口内乾燥や口腔瘻によって口臭対策やケアに時間を要する
食事	10	13	76.9%	開口障害、口腔粘膜炎などによって痛みが発生するため食事形態の変更、口腔瘻や三叉神経障害によって食事摂取方法の工夫を要する
通勤・通学	1	7	14.2%	脳炎の後遺症で四肢の感覚障害があり、通勤が一人でできない
仕事	6	7	85.7%	聴力障害によるコミュニケーション障害や、流涙や皮膚炎による外見の変化があり工夫が必要である。頭痛や脳炎などによる一時的または長期的な就労困難がある
家事関連時間	3	13	23.0%	前庭障害や視神経障害によって、平衡感覚や視力が低下し支障がある
移動	7	13	53.8%	視神経障害によって、安全に移動するために注意深くくなった
運転	6	9	66.7%	視神経障害、前庭障害によって運転時に危険を感じるため、制限している。
在宅型余暇活動	2	13	15.3%	聴神経障害によって、TVなどが聞こえづらくなった
積極的余暇活動	5	13	38.5%	鼻汁や鼻閉、前庭障害によってスポーツやダンスなどに制限がある
交際・つきあい	10	13	76.9%	口腔瘻による構音障害、咽頭粘膜炎による貯痰感や痛み、中耳の炎症や聴神経障害によるコミュニケーション障害、皮膚炎などの外見の変化があり工夫が必要である
受診・療養	13	13	100.0%	眼科、耳鼻科、口腔外科など多数の診療科受診や日々生活に影響する不快な症状を緩和するため受診や自己ケアを要する

*総務省社会生活基本調査より生活時間の行動の種類を用いて分類した

V. 考 察

頭頸部がん患者に発症する晩期有害事象は、人とのコミュニケーションが必要となる「交際・つきあい」、「仕事」、「食事」などの生活行動に影響を及ぼすもので、そのほとんどが治療後3年以内に発症していた。早い人では治療後数年という早期にすでに10前後の晩期有害事象を抱え、しかもその数は経過とともに増加していた。粒子線治療は根治が期待できる治療であり（不破，加藤，2014），粒子線治療を受けた患者は長期的に生存することが予測される。そのことはすなわち、早

期に多数の晩期有害事象が発症・重症化した場合、人とのコミュニケーションを主とした生活に影響をもたらす多様な晩期有害事象とともに生きていく期間も長期化されるということである。

また、晩期有害事象は5年間に5%の割合で照射器官に副作用を生ずる線量を超えないとされる「低」線量が照射された場合にも発症し、照射部位や線量が同程度でも対象者一人あたりに発症した晩期有害事象数・重症度・経過が個々に異なっていた。現在、粒子線治療計画はX線治療の規準をもとに行われている。しかし、本研究において、生物効果・物理的効果の異なるX線治療の規準を

もとに計画された粒子線治療が必ずしも粒子線治療の晩期有害事象発症の目安になるとは限らず、照射器官にどのような晩期有害事象がいつ、どのように発症・悪化するのかの予測が困難であることが示された。晩期有害事象は不可逆的で、有効な治療法も確立されていない（唐沢, 2014）。そのため粒子線治療後は、様々な晩期有害事象の発症に備え、晩期有害事象の発症を遅らせ、悪化させないことが重要となる。

晩期有害事象の発症・悪化の誘因としては、晩期有害事象出現部位への「手術」や「接触」などの物理的刺激、ケア不足などがあることから、患者は一生照射部位への関心を払いながら必要なケアを継続しなければならない。しかし、ケアの不足によって顎骨壊死や開口障害などの症状が発症・悪化したという本研究結果が示すように、1日、数回、場合によっては1時間程度の時間を要するケアを、日常生活を営みながら継続することは容易ではない。また、晩期有害事象は発症が予測不能で複数に及ぶことから全ての晩期有害事象の発症・悪化の予防に患者が対処していくことは困難であると考えられる。特に医学的に重大で、生命を脅かし緊急処置を要するGrade4に重症化した脳症・中枢神経系壊死に関しては、先行研究ではその発症時期は陽子線照射では中央値21か月、炭素イオン線照射では17か月で、重症度は87%がGrade2以下と報告されている（Miyawaki et al., 2009）。それに対して本研究では、通常より早い9か月目に中枢神経壊死が発症し、Grade4まで重症化していた。これは最初に照射後に唾液分泌量や性状が変化し口腔内の自浄作用が低下していたことに加え、口腔瘻の発症をきっかけに構造の変化が生じたことに起因して口蓋から頭蓋底に感染を発症していたことが原因と考えられた。口腔瘻からの感染という連鎖を防止するには上顎洞の清潔を保持するケアとそのための観察が必須であるが、上顎洞内を目視できないため独力でのケアは困難である。また、中枢神経系壊死では、突然、生命の危機をもたらすGrade4の症状が出現することがあり、その場合は意識障害を伴っていることが多く、患者だけでは生命の危機的状態に対応できない。

以上から、粒子線治療を受けた頭頸部がんサバイバーの支援には、患者個々の照射器官、生活への影響、生命の危険を考慮しながら優先順位をつけ、患者が対処できるように支援すること、家族も含めて異常の早期発見や効果的なケアが行えるよう支援することが必要であると考えられる。本研究結果をもとに晩期有害事象に対するケアと問題点の早期解決の指針を作成し、患者・家族と共有することで、最善の意思決定の促進や治療後のQOL向上につながると考える。

VI. 結 論

粒子線治療を受けた頭頸部がん患者の晩期有害事象は、出現頻度・出現時期・程度・経過は予測が困難で、比較的早期に出現し且つ経時的に数が増加し人とのコミュニケーションを主とした生活に影響をもたらしていた。晩期有害事象は時に連鎖し急激な重症化をもたらすことがある。発症しうるすべての晩期有害事象に患者が対処していくことは困難であるため、患者個々の照射器官、生活への影響、生命の危険を考慮しながら優先順位をつけ、家族も含め、患者が対処できるように支援することが必要である。

VII. 研究の限界と課題

本研究では、照射部位や治療後期間にばらつきがあったため、限界がある中で発症した晩期有害事象の内容、経過、生活への影響について明らかにした。今後は、照射器官を限定し、予防的ケアも含めた看護ケアを明らかにしていく必要がある。

謝 辞

本研究の実施にあたりご協力いただきました対象者の皆様、ご指導・ご協力いただきました関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

付 記

本研究は、2015年度甲南女子大学大学院看護学研究科修士課程の課題論文の一部に加筆・修正を

加えたものであり、第20回国際がん看護学会で本研究の一部を発表したものである。

利益相反

本研究における利益相反は存在しない。

文 献

- Demizu, Y. Fujii, O. Terashima, K. Mima, M. Hashimoto, N. Niwa, Y., . . . Fuwa, N. (2014). Particle therapy for mucosal melanoma of the head and neck. *Journal of Radiation Oncology*, 2, 186-191.
- 不和信和, 加藤貴弘. (2014). 粒子線治療の現状と今後について. *日本臨床内科医会誌*, 29 (1), 50-54.
- 北條秀博, 全田貞幹, 荻野尚. (2011). 脳腫瘍 (原発性&転移性) の最新放射線治療 - 粒子線治療 - 原発性頭蓋内腫瘍に対する陽子線治療の適応や治療効果を中心に. *INNTERVISION*, 26, 13 -15.
- 鎌田正, 塩山善之, 辻比呂志. (2017). 重粒子線治療. 唐澤克之, 唐澤久美子, 大西洋 (編). *がん・放射線療法* (pp. 547). 秀潤社.
- 唐澤久美子. (2014). がんサバイバーの諸問題 (長期) - 放射線療法後の諸問題. *癌と化学療法*, 41, 27-30.
- 日本放射線腫瘍学会. 放射線治療計画ガイドライン「通常分割照射における正常組織の耐容線量」, <http://www.kkr-smc.com/rad/guideline/2008/tolerance.pdf>
- Miyawaki, D. Murakami, M. Demizu, Y. Sasaki, R. Niwa, Y. Terashima, K., . . . Sugimura, K. (2009). Brain injure after proton therapy or carbon ion therapy for head and neck cancer and skull base tumors. *Radiation Oncology Journal*, 75, 378-384
- 櫻井英幸, 石川仁. (2017). 陽子線治療. 唐澤克之, 唐澤久美子, 大西洋 (編). *がん・放射線療法* (pp. 536), 秀潤社.
- Toyomasu, Y. Demizu, Y. Matsuo, Y. Shazrina, S. Mima, M. Nagano, F., . . . Okimoto, T. (2018). Outcomes of patients with sinonasal squamous cell carcinoma treated with particle therapy using protons or carbon ions. *Radiation Oncology Journal*, 101 (5), 1096-1103.

