

(文献検討)

## 放射線療法後の頭頸部がんサバイバーが抱える晩期有害事象の文献検討

源河朝治<sup>1)</sup>, 神里みどり<sup>2)</sup>

キーワード: 頭頸部がん, 放射線療法, 晩期有害事象, サバイバー.

Key words: head and neck cancer, radiation therapy, late effect, survivor.

### I. はじめに

放射線療法に伴う有害事象には、急性期有害事象と晩期有害事象がある。急性期は一定期間を得て軽快するのに対して、晩期有害事象の多くは不可逆的で出現時期も照射終了後数ヶ月から数年と長期にわたる(日本放射線腫瘍学会, 2016)。頭頸部がんにおける放射線療法は機能温存、形態温存という面において優れていることから治療において重要な役割を持つ(日本頭頸部癌学会, 2018)。特に、頭頸部がん患者の晩期有害事象は、嚥下、会話、発声、呼吸、視力、嗅覚および味覚といった多くの感覚や機能の障害が複雑に影響し合って形成される(Murphy et al, 2015)。そのため、放射線療法後の頭頸部がんサバイバーが抱える晩期有害事象のアセスメントやマネジメントは重要である。

しかし、頭頸部がんにおける晩期有害事象の内容や評価時期について明確に定義されたものはなく、臨床において慣例的に使用されている(Strojan et al, 2017)ことが多い。理由として急性期有害事象と晩期有害事象を明確に区別することが困難なこと(長谷川ら, 2012; 西尾, 2007)が挙げられる。また、多忙な外来通院中において晩期有害事象の評価を行うことが困難であることも考えられる。今後、放射線療法後の頭頸部がんサバイバーが抱える晩期有害事象の影響を明確にしていくためには、具体的な症状や評価時期、およびその定義を明らかにする必要があると考える。頭頸部がん患者数の増加(真栄田, 2017)や生存率の向上(国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター, 2015)を踏まえると、晩期有害事象を有した頭頸部がんサバイバーが増加していくことが予測される。一方で、国内において放射線療法後の晩期有害事象に関連した研究は限られており(宇野ら, 2017; 南ら, 2016)、看護研究は2件のみであった(戎谷ら, 2019; 竹井ら, 2013)。

そこで本研究は放射線療法後の頭頸部がんサバイバーが抱える晩期有害事象に関連した国外文献をレビューし、晩期有害事象とされている症状の同定、晩期有害事象の評価時期および先行文献において使用されている晩期有害事象の定義を明確することを目的とする。

### II. 研究方法

#### 1. 文献の検索と採択基準

文献検索のデータベースはPubMedを使用した。なお、検索は「head and neck cancer」「radiotherapy」「radiation therapy」の論理積に「late effect」「late toxicity」「survivor」をそれぞれ掛け合わせ、重複を削除した。レビューする文献の適格規準は、①放射線療法後の頭頸部がんサバイバーが抱える晩期有害事象に焦点をあてていること、②対象が根治目的で放射線療法を受けたものであること、③対象の年齢が20歳以上であること、④英語で書かれたもの、⑤治療内容の異質性を考慮し、過去10年以内に公表されたものとした。除外基準は、①食道がんおよび甲状腺がんが対象のもの、②有害事象が異なることが予測される内部照射による放射線療法を受けたもの、③喉頭全摘術を受けた患者が含まれるもの、④データ収集の時期を記述していないもの、⑤レビュー文献とした。

#### 2. 文献選定のプロセス

対象文献選定のためのフローチャートを図1に示す。データベース検索により抽出された628件の文献について、前述の選定条件を用いてスクリーニングを行った。具体的には、タイトルおよび抄録の精査を行い、選定基準のいずれかを明らかに満たさない文献を除外した。タイトルおよび抄録から判断できない場合には、本文を精査することとした。次に本文を精読し、適格基準を満たさない35件を除外し、選定条件を満たす文献29件を選定した。また、これらにハンドサーチにて抽出した文献8件を加え、最終的に37件の論文をレビューの対象とした(図1)。なお、抽出された文献からは、晩期有害事象の定義について記述している文献が少なく、広く定義の内容を検討するため、レビュー文献を追加した。

#### 3. 分析方法

本研究の目的に沿って選定された文献より、晩期有害事象とされている症状、晩期有害事象の評価時期、晩期有害事象の定義の有無および内容について収集した。なお、文献の概観を把握するため、著者、発行年、研究目的、晩期有害事象の評価方法、治療背景に関するデータも整理した。

文献上で晩期有害事象とされていた症状はその内容を文献ごとに抽出した。なお、症状の表記が様々であった

1) 沖縄県立看護大学大学院博士後期課程

2) 沖縄県立看護大学

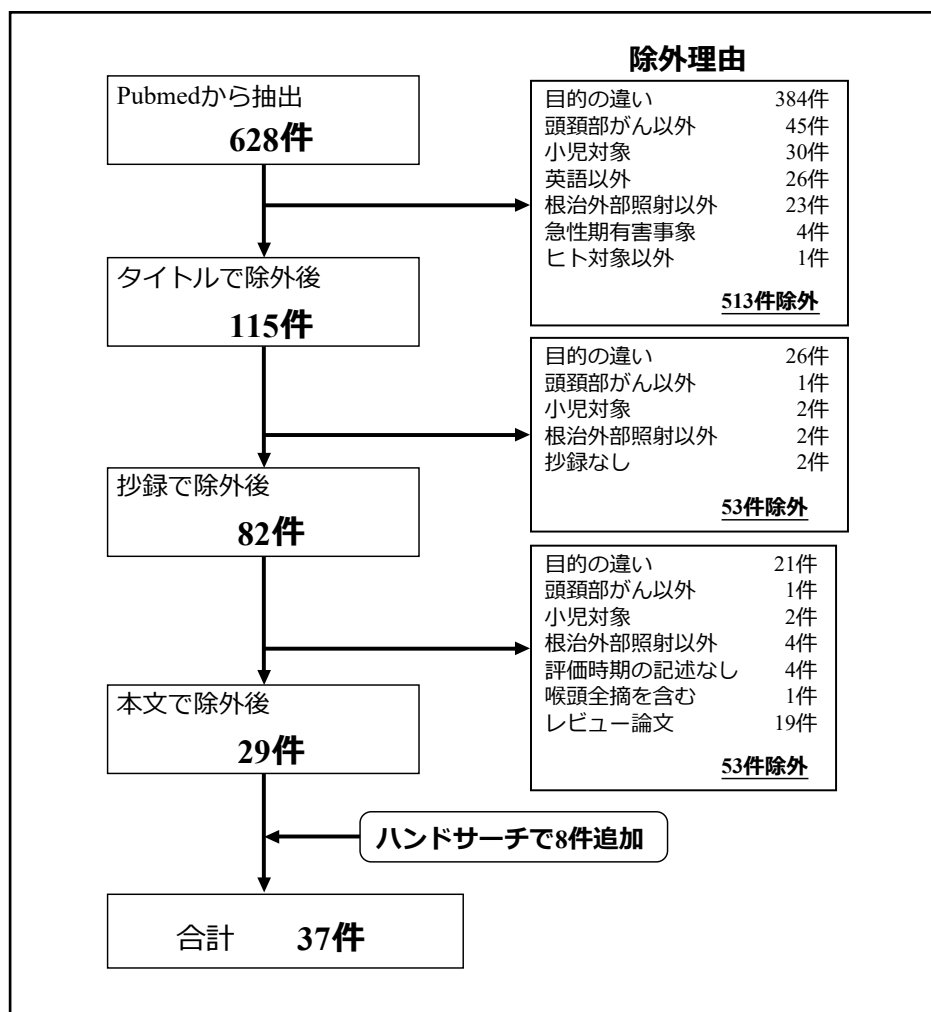


図 1. 対象文献選定のためフローチャート

ため（例：嚥下障害：Dysphagia、嚥下困難：Difficulty swallowing、誤嚥：Aspirationなど）、類似している症状については統合して記述統計を行った。

晩期有害事象の評価時期については、対象の選定条件や対象のフォローアップ期間から抽出した。また、晩期有害事象に関するデータを縦断的に示している文献については表記している期間全てを抽出した。その後、評価時期を照射後3ヶ月、6ヶ月、1年、2年、3年、4年、5年以上の7時点に分類した。

晩期有害事象の定義については、文献に記載されている定義の内容を抽出し、整理した。

### Ⅲ. 結果

#### 1. 対象文献の概要

分析の対象となった37件の文献一覧を表1に示す。文献はすべて量的研究であり、看護領域の文献は2件（ID：24・27）のみで、同一著者による味覚障害に関する研究であった。また、対象文献のうち、晩期有害事象のデータを縦断的に示した文献は7件

（ID：10・21・23・25・34・36・37）であった。対象が受けた治療別にみると、放射線療法単独の文献は1件（ID33）のみで、化学療法や手術療法を併用した文献が多数を占めた（表1）。

#### 2. 先行研究において晩期有害事象とされている症状

対象文献では、27の症状が放射線療法後の晩期有害事象として評価されていた。また、晩期有害事象のうち、最も多くの文献で評価されていたのは口腔乾燥で27件、次いで嚥下障害25件、中枢神経障害および難聴22件、顎骨壊死16件となっていた。

#### 3. 晩期有害事象の評価時期

##### 1) 文献ごとの評価時期について

各文献における晩期有害事象の評価時期を表2に示す。評価時期別に見た場合、最も多かったのは照射終了からの期間が1年の文献で12件であった。また、次に照射終了後5年以上が経過した文献が多く、11件であった。一般的な晩期有害事象の定義として使用される照射後3ヶ月が経過したサバイバーを対象とした文献は6件のみであった。

表1. 過去10年間に於ける放射線療法後の頭頸部がんサバイバーが抱える晩期有害事象の評価を行った研究

ID	著者(発行年)	研究対象者	人数	症状	尺度	定義
1	Hedstrom Jら (2019)	放射線療法または化学放射線療法を受け、照射後6ヶ月以上が経過した頭頸部がんサバイバー	90	嚥下障害	自作の尺度、ビデオ透視、PAS†	
2	Miao Jら (2019)	IMRT*で放射線療法を受けた60歳以上の上咽頭がんサバイバー、晩期有害事象のデータについては照射後4年以上が経過した対象に限定	254	口腔乾燥、中枢神経障害、難聴、皮膚障害	CTCAE‡, RTOG§, 唾液流量検査	
3	Aylward Aら (2019)	集学的治療(放射線67%)を受け照射終了から3年以上が経過した頭頸部がんサバイバー	1901	嚥下障害	ICD-9	
4	Baudelet Mら (2019)	集学的治療(IMRT*)による放射線療法100%を受け照射後3年以上が経過した頭頸部がんサバイバー	60	口腔乾燥、嚥下障害	LENT-SOMA¶	あり
5	Aggarwal Pら (2019)	集学的治療(放射線97%)を受け、照射終了から1年以上が経過した中咽頭がんサバイバー	889	中枢神経障害	画像所見	あり
6	Wulff-Burchfieldら (2019)	放射線療法または手術(放射線96%)をうけ、1年以上再発が認められない頭頸部がんサバイバー	150	中枢神経障害、うつ、不安、栄養障害、睡眠障害、倦怠感、食欲不振	VHNS + GSS**, POMST††	あり
7	McDowell LJら (2018)	IMRT*で放射線療法または化学放射線療法を受け、4年以上再発のない頭頸部がんサバイバー	107	口腔乾燥、嚥下障害、う蝕、味覚障害、倦怠感、咳嗽、睡眠障害、声質の変化、食欲不振、疼痛、皮膚障害、便秘	CTCAE‡, MDST-HN‡‡	
8	Lastucci Lら (2017)	放射線療法または化学放射線療法を受けた上咽頭がんサバイバー、対象のフォローアップ期間の中央値は85ヶ月	25	口腔乾燥、嚥下障害、難聴、粘膜障害、味覚障害、疼痛	CTCAE‡	
9	Sayan Mら (2017)	術後放射線療法を受け照射終了後6ヶ月以上が経過した口腔・舌がんサバイバー	76	嚥下障害、顎骨壊死、疼痛	記載なし	
10	Caparrotti Fら (2017)	IMRT*で放射線療法または化学放射線療法を受けた中咽頭扁平上皮がんサバイバー一、フォローアップ期間の中央値は12ヶ月	1196	顎骨壊死	自作の尺度	
11	Daugaard R (2017)	集学的治療(放射線94%)をうけ治療後6ヶ月以上が経過した頭頸部がんサバイバー	136	口腔乾燥、嚥下障害、頸部線維症、声質の変化	自作の尺度	
12	Lindblom Uら (2016)	放射線療法および手術を受けた頭頸部がんサバイバー、フォローアップ期間の中央値は65ヶ月	108	嚥下障害	LENT-SOMA¶, ビデオ透視	
13	Huang TL(2016)	放射線療法または化学放射線療法を受け5年以上が経過した上咽頭がんサバイバー	242	口腔乾燥、嚥下障害、中枢神経障害、難聴、頸部線維症	CTCAE‡	

\* : Intensity Modulated Radiation Therapy(強度変調放射線療法), † : Penetration-Aspiration Scale, ‡ : Common Toxicity Criteria for Adverse Events,

§ : Radiation Therapy Oncology Group radiation morbidity scoring criteria, || : International Classification of Diseases,

¶ : Late Effects Normal Tissue Task Force-Subjective, Objective, Management, Analytic scales, \*\* : Vanderbilt Head and Neck Symptom Survey plus General Symptom Survey,

†† : Profile of Mood States, ‡‡ : The MD Anderson Symptom Inventory for head and neck cancer,

表 1. 過去 10 年間に於ける放射線療法後の頭頸部がんサバイバーが抱える晩期有害事象の評価を行った研究 (つづき)

ID	著者(発行年)	研究対象者	人数	症状	尺度	定義
14	Chen YJ ら (2016)	化学放射線療法を受け、1 年以上が経過した上咽頭がんサバイバー	110	口腔乾燥、開口障害、栄養障害	MFIQ <sup>‡</sup> , XQ <sup>§</sup> , MNA <sup>  </sup>	
15	Taberna M ら (2015)	放射線療法または化学放射線療法を受け、2 年以上経過した頭頸部がんサバイバー	152	口腔乾燥、嚥下障害、中枢神経障害、難聴、顎骨壊死、開口障害、皮膚障害、声質の変化、栄養障害、粘調性の唾液、倦怠感	RTOG <sup>¶</sup>	
16	Ou X ら (2015)	IMRT <sup>†</sup> にて放射線療法または化学放射線療法を受けた上咽頭がんサバイバー、フォロアアップ期間の中央値は 54 ヶ月	869	口腔乾燥、中枢神経障害、難聴、開口障害	CTCAE <sup>**</sup>	
17	Rivelli TG ら (2015)	シスプラチンを含む化学放射線療法を受けた頭頸部がんサバイバーを対象にした文献 48 件、文献選択の際に照射終了後 3 ヶ月未満の文献は除外	-	口腔乾燥、嚥下障害、難聴、顎骨壊死、内分泌障害	記載なし	
18	Du CR (2015)	同時化学放射線療法を受けた上咽頭がんサバイバーを対象にした RCT <sup>†</sup> の文献 5 件、対象文献のフォロアアップ期間の中央値は 5 年以上	1102	嚥下障害、中枢神経障害、顎骨壊死、頸部繊維症、内分泌障害、粘膜障害、視覚障害、末梢神経障害、上腕神経麻痺、二次がん	RTOG <sup>¶</sup>	
19	Moubayed SP ら (2015)	集学的治療(放射線療法含む)を受け、1 年以上が経過した頭頸部がんサバイバー	209	うつ	HADS <sup>††</sup>	
20	Zenda S ら (2015)	陽子線治療を受け 1 年以上が経過した鼻腔・副鼻腔・頭蓋底がんサバイバー	112	中枢神経障害、難聴、視覚障害	CTCAE <sup>**</sup>	
21	Zheng Y(2015)	IMRT <sup>†</sup> にて放射線療法または化学放射線療法を受け 5 年以上再発のない上咽頭がんサバイバー、晩期有害事象は照射後 1 年目から 5 年目まで毎年評価	208	口腔乾燥、中枢神経障害、難聴、顎骨壊死、開口障害、皮膚障害、頸部繊維症	LENT/SOMA <sup>‡‡</sup>	
22	Tsai W(2014)	放射線療法または化学放射線療法を受け 5 年以上経過した上咽頭がんサバイバー	242	口腔乾燥、嚥下障害、中枢神経障害、難聴、頸部繊維症	CTCAE <sup>**</sup>	あり
23	Mazzola R ら (2014)	放射線療法または化学放射線療法を受けた頭頸部がんサバイバー、晩期有害事象のデータは照射後 3 ヶ月および 6 ヶ月のデータに限定	56	嚥下障害	RTOG <sup>¶</sup>	あり
24	McLaughlin L (2014)	集学的治療(放射線 89%)を受けた頭頸部がんサバイバーを対象にし、治療後 6 ヶ月以上が経過した時点での味覚障害を評価している文献 19 件	2651	味覚障害	EORTC QLQ -H&N35 <sup>§§</sup> , UW-QOL <sup>   </sup>	
25	Wang W ら (2014)	IMRT <sup>†</sup> にて放射線療法または化学放射線療法を受けた上咽頭がんサバイバー、フォロアアップ期間の中央値は 66 ヶ月で、晩期有害事象のデータは 6 ヶ月、12 ヶ月、36 ヶ月、60 ヶ月時点のデータを使用	695	口腔乾燥、中枢神経障害、難聴	RTOG <sup>¶</sup>	
26	Zeng L ら (2014)	放射線療法または化学放射線療法を受けた上咽頭がんサバイバー、晩期有害事象は照射後 3 ヶ月以上が経過した対象から分析	789	口腔乾燥、中枢神経障害、開口障害、内分泌障害、視覚障害	RTOG <sup>¶</sup>	

\* : Intensity Modulated Radiation Therapy(強度変調放射線療法), † : randomized controlled trial, ‡ : Mandibular Function Impairment Questionnaire, § : Xerostomia Questionnaire, || : Mini Nutrition Assessment, ¶ : Radiation Therapy Oncology Group radiation morbidity scoring criteria, \*\* : Common Toxicity Criteria for Adverse Events, †† : Hospital Anxiety and Depression Scale, ‡‡ : Late Effects Normal Tissue Task Force-Subjective, Objective, Management, Analytic scales, §§ : European Organization for Research and Treatment of Cancer head and neck cancer module, ||| : University of Washington Quality of Life scale.

表 1. 過去 10 年間に於ける放射線療法後の頭頸部がんサバイバーが抱える晩期有害事象の評価を行った研究 (つづき)

ID	著者(発行年)	研究対象者	人数	症状	尺度	定義
27	McLaughlin L (2013)	集学的治療(放射線療法 79%)を受け、照射終了後 3 ヶ月以上が経過した頭頸部がんサバイバー	92	味覚障害	自記式質問紙、味覚テスト	
28	Mortensen HR ら (2013)	IMRT*にて放射線療法または化学放射線療法を受け、1 年以上が経過した頭頸部がんサバイバー	259	嚥下障害	DAHANCA†, SPSS‡	
29	Chen AM ら (2013)	放射線療法または化学放射線療法を受けて 1 年以上が経過し、過去にうつつの既往や睡眠薬・抗うつ薬の使用のない頭頸部がんサバイバー	211	うつ	UW-QOL§	
30	Peng G ら (2012)	放射線療法または化学放射線療法を受けた上咽頭がんサバイバー、フォローアップ期間の中央値は 42 ヶ月だが晩期有害事象のデータは 6 ヶ月以上が経過した時点のデータを使用	616	口腔乾燥、中枢神経障害、難聴、開口障害、頸部線維症、内分泌障害、視覚障害、出血	CTCAE  , 臨床所見	
31	Ghadjar P ら (2012)	放射線療法または化学放射線療法を受けた頭頸部がんサバイバー、フォローアップ期間の中央値は 9 年	224	口腔乾燥、嚥下障害、顎骨壊死、頸部線維症、粘膜炎	RTOG¶	あり
32	Hutcheson KA ら (2012)	放射線療法または化学放射線療法を受け 5 年以上が経過した頭頸部がんサバイバー	29	嚥下障害	ビデオ透視、PAS**, NIH-SSS††	
33	Tuan JK ら (2012)	放射線療法を受け、3 ヶ月以上が経過した上咽頭がんサバイバー	700	口腔乾燥、嚥下障害、中枢神経障害、難聴、顎骨壊死、開口障害、頸部線維症、内分泌障害、二次がん	RTOG¶	
34	Cartmill B ら (2012)	放射線療法または化学放射線療法を受け 2 年以上再発のない頭頸部がんサバイバー、晩期有害事象のデータは 6 ヶ月および 24 ヶ月に評価	12	嚥下障害	CTCAE  , RBHOMS‡‡	
35	Deboni AL ら (2012)	放射線療法または化学放射線療法を受け、3 ヶ月以上が経過した頭頸部がんサバイバー	41	口腔乾燥、嚥下障害、顎骨壊死、粘膜炎、味覚障害	RTOG¶, 唾液流量検査	
36	Meyer F ら (2012)	放射線療法または化学放射線療法を受けて 3 年以上が経過した頭頸部がんサバイバー、晩期有害事象は 6 ヶ月および 12 ヶ月の時点で評価	444	口腔乾燥、嚥下障害、中枢神経障害、顎骨壊死、皮膚障害、粘膜炎	RTOG¶	
37	Al-Mangani A ら (2012)	放射線療法または化学放射線療法を受けた下咽頭がんサバイバー、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月 24 ヶ月の時点で晩期有害事象を評価	176	口腔乾燥、嚥下障害、皮膚障害、粘膜炎、疼痛	CTCAE	

\* : Intensity Modulated Radiation Therapy(強度変調放射線療法), † : Danish Head and Neck Cancer Group scale, ‡ : swallowing performance status scale,

§ : University of Washington Quality of Life scale, || : Common Toxicity Criteria for Adverse Events, ¶ : Radiation Therapy Oncology Group radiation morbidity scoring criteria,

\*\* : Penetration-Aspiration Scale, †† : National Institutes of Health Swallowing Safety Scale, RBHOMS : Royal Brisbane Hospital Outcome Measure for Swallowing.

## 2) 症状ごとの評価時期について

照射終了からの期間別にみた各晩期有害事象を評価した文献数を図2に示す。評価時期を症状ごとにみた場合、口腔乾燥、嚥下障害、中枢神経障害、難聴、顎骨壊死、開口障害、皮膚障害、頸部線維症については

7つの時点すべてで評価されていた。また、症状ごとに特定の評価時期に偏ることはなく、程度の差はあるものの照射終了後3ヶ月から5年以上まで幅広い期間で症状が評価されていた(図2)。

表2. 対象文献における晩期有害事象の評価時期

著者(発行年)	3ヶ月	6ヶ月	1年	2年	3年	4年	5年以上
Deboni AL ら(2012)	●						
Tuan JK ら(2012)	●						
McLaughlin L(2013)	●						
Zeng L ら(2014)	●						
Mazzola R ら(2014)	●	●					
Al-Mamgani A ら(2012)	●	●	●	●			
McLaughlin L ら(2014)		●					
Peng G ら(2012)		●					
Sayan M ら(2017)		●					
Hedström J ら(2019)		●					
Daugaard R(2017)		●					
Meyer F ら(2012)		●	●				
Cartmill B ら(2012)		●		●			
Wang W ら(2014)		●	●		●		●
Zenda S ら(2015)			●				
Mortensen HR ら(2013)			●				
Chen AM ら(2013)			●				
Chen YJ ら(2016)			●				
Aggarwal P ら(2019)			●				
Wulff-Burchfield ら(2019)			●				
Moubayed SP ら(2015)			●				
Caparrotti F ら(2017)			●		●		●
Zheng Y ら(2015)			●	●	●	●	●
Taberna M ら(2016)				●			
Rivelli TG ら(2015)					●		
Aylward A ら(2019)					●		
Baudelet M ら(2019)					●		
McDowell LJ ら(2018)						●	
Miao J ら(2019)						●	
Lindblom U ら(2016)							●
Lastrucci L ら(2017)							●
Ghadjar P ら(2012)							●
Du CR ら(2015)							●
Tsai WL ら(2014)							●
Hutcheson KA ら(2012)							●
Huang TL ら(2016)							●
Ou X ら(2016)							●
計	6	10	12	4	6	3	11

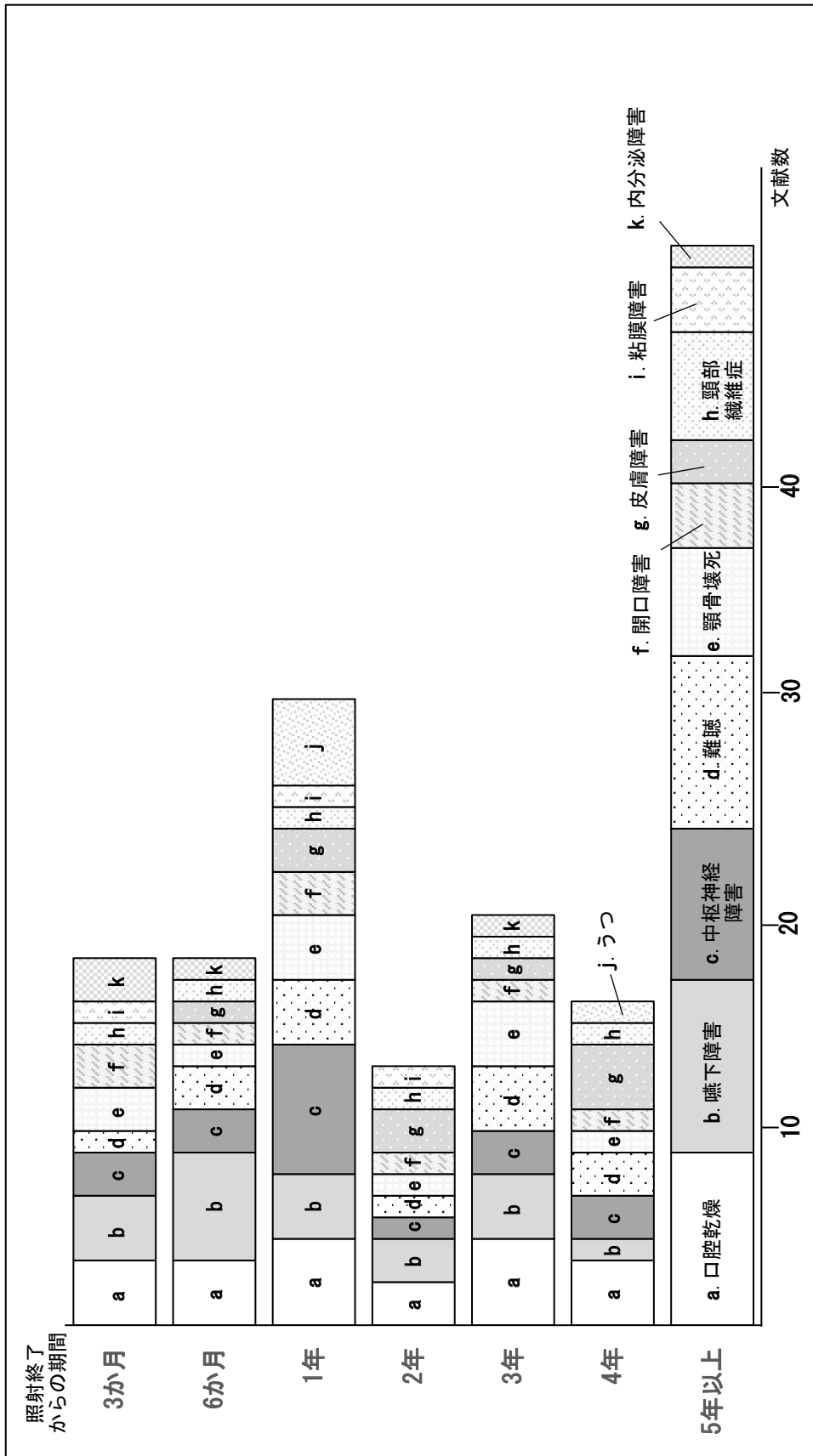


図2. 照射終了からの期間別にみた各晩期有害事象を評価した文献数

#### 4. 文献に記載されている晩期有害事象の定義

先行研究における晩期有害事象の定義に関する記述を表3に示す。対象文献において定義に関する記述があった文献は6件であった。そのため、文献の選定において除外したレビュー文献から6件を追加し、12件の文献について晩期有害事象の定義を整理した。

晩期有害事象の定義は、多くの文献で照射終了後からの期間という側面から捉えていた。また、その期間は照射終了から3ヶ月以上としている文献が5件あり、数ヶ

月から数年と期間を明確に設定していない文献は4件であった。次に多かった定義は晩期有害事象の不可逆性から晩期有害事象を捉えた定義で5件であった。この定義では、晩期有害事象の影響は不可逆的で生涯にわたるという記述がみられた。なお、3件の文献 (Aggarwal et al, 2019 ; Baudelet et al, 2019 ; Strojan et al, 2017) では定義を記述しつつも、その定義は一般的かつ古典的であり、慣例として用いられているものであるとしていた。

表3. 対象文献における晩期有害事象の定義に関する記述

著者(発行年)	定義	研究対象者の条件
Baudelet ら (2019)	晩期有害事象とは、一般的に放射線療法後90日以上経過して発生する症状をいう	照射後3年以上が経過した対象に限定
Aggarwal ら (2019)	晩期有害事象とは、古典的にがん治療後3か月以上が経過して出現する症状と定義され、急性期有害事象の持続、過剰なコラーゲン蓄積、微小血管損傷、線維化促進因子の過剰産生に関連するものであり、線維症および萎縮を引き起こすものをいう	照射後1年以上が経過した対象に限定
Wulff-Burchfield ら (2019)	晩期有害事象とは治療後数ヶ月または数年後に現れ、何年も持続するか、さらには生涯にわたり影響を及ぼすもの。また、以前に信じられていたよりもはるかに長く続くことがあり、急性期有害事象が長期間持続し、晩期有害事象に発展する可能性がある	照射後1年以上が経過した対象に限定
De Felice ら* (2018)	晩期嚥下困難とは、長期的かつ永続的な嚥下機能の障害であり、患者のQOLや社会機能にマイナスの影響を与える	
Strojan ら* (2017)	晩期有害事象とは、慣例として治療完了後3か月以上が経過して発生するものを指し、時間の経過とともに進行し、長期的にQOLに悪影響を与える可能性がある。晩期障害の相対的な回復または進行は、問題の性質によって異なる	
Tsai ら (2015)	慢性的、不可逆的、進行性の症状	照射後5年以上が経過した対象に限定
Murphy* (2015)	治療終了後数か月または数年後に現れる症状	
Mazzola ら (2014)	放射線治療後3ヶ月以降に出現する症状	照射後3・6ヶ月が経過したサバイバーを測定
Taibi ら* (2014)	治療終了時に認められないまたは無症状である認識されない毒性と定義され、原発がん治療の完了後数か月から数年後に新しい診断として現れる可能性がある症状。晩期有害事象は広く変動し、がんの特徴、治療方法と強度、およびがんを経験している個人の根本的な健康状態と関連する	
Epstein ら* (2012)	具体的な口腔関連の晩期有害事象には、粘膜の痛み、唾液の変化、神経感覚異常、開口障害、粘膜障害、う蝕、顎骨壊死、会話への影響、嚥下障害、アピアランスの問題があると記載	
Ghadjar ら (2012)	治療完了後3か月以降に発生する有害事象	研究対象者のフォローアップ期間の中央値は9.5年
Stubblefield ら* (2011)	一般に治療後数か月から数年間臨床的に出現する可能性のある症状で、多くの場合その経過は比較的ゆっくりで、不可逆的である	

\* : 追加したレビュー文献



また、記述されていた定義と研究対象者の条件を比較すると、3件(Aggarwal et al, 2019 ; Baudelet et al, 2019 ; Ghadjar et al, 2012)の文献については、定義で記載した期間よりも長い期間が経過したサバイバーを研究対象としていた。具体的には、Baudeletら(2019)の文献では晩期有害事象の定義を照射後90日以上が経過して発生する症状と定義しつつも、対象者の選定条件は照射後3年以上が経過した対象に限定していた。残り2件についても照射後3ヶ月以上が経過して出現する症状と定義していたが、照射後1年以上が経過したサバイバーを対象としていた。

#### IV. 考察

放射線療法後の頭頸部がんサバイバーが体験する晩期有害事象に関する文献を概観し、晩期有害事象とされている症状、晩期有害事象の評価時期および晩期有害事象の定義が明らかになった。これらを踏まえ、本研究で抽出された晩期有害事象の特徴および晩期有害事象を評価するうえで必要な対象者の条件や定義を考察する。

##### 1. 先行研究において晩期有害事象とされていた症状について

本研究において晩期有害事象とされていた症状は多岐にわたり、その多くが照射終了後3か月から照射終了後5年以上にわたって継続的に評価されていた。そのため、症状の多くは照射終了後数か月から数年が経過しても継続して出現していることが予測できる。また、本研究で抽出された27症状はアメリカがん協会のガイドライン(Cohen et al, 2016)で述べられている晩期有害事象以外にも、これらに付随して出現する倦怠感や睡眠障害といった全身に影響がある症状も含まれていた。これらのことから対象文献から放射線療法後の晩期有害事象を網羅することができたと考える。

一方で、本研究では集学的治療を受けたサバイバーを対象とした文献を除外しなかったが、口腔乾燥、嚥下障害、開口障害、中枢神経障害については手術後の晩期有害事象にも含まれる症状とされている(Swendseid et al, 2020; Cohen et al, 2016)。放射線療法後の晩期有害事象を評価するには放射線療法のみを受けたサバイバーを対象を絞ることが理想的である。しかし、頭頸部がんの多くが集学的治療を受ける(平野, 2017)。ため、放射線療法後の晩期有害事象を評価する際には他の治療に関する情報も収集することが重要である。

##### 2. 晩期有害事象の評価時期について

近年、頭頸部がん治療は化学療法を併用した治療が増加しており、急性期有害事象の影響が遷延することが明らかになっている。セツキシマブ併用放射線療法は有害事象の重症化を招くため適応には注意が必要とされており(日本頭頸部癌学会, 2018)、また、Payakachatら(2013)も化学放射線療法後のサバイバーは照射後半年以上が経過しても急性期有害事象のセルフケアを強いられている

と報告している。このように治療法の変遷は急性期有害事象と晩期有害事象の区別をより困難にしていくものと考えられる。特に急性期有害事象の遷延はデータの精度に関わる問題であり、これまで一般的に両者を区別することに用いられた照射終了後3ヶ月という時期よりも時間が経過したサバイバーを対象としていく必要がある。

本研究においては照射後1年が経過したサバイバーを対象とした文献が多数を占め、また、いくつかの文献においては晩期有害事象を3ヶ月以上が経過して出現する症状と記載しつつもより長い時間が経過したサバイバーを対象にしていた。晩期有害事象を評価する際、照射終了からの期間を明確に定義する理由として、急性期有害事象との区別が必要であることが挙げられる。両者はその予後の違いからマネジメントの方向性が異なるため、晩期有害事象においては評価した症状に急性期有害事象の影響が及ばないようにする必要があり、調査においては急性期有害事象が完全に軽快した時期を選択する必要がある。本研究において照射後3ヶ月以降が経過したサバイバーを対象とした文献が6件と限られており、急性期有害事象との混在を避けた結果であると考えられる。Hunterら(2013)は口腔乾燥症や嚥下障害といった5つの症状を治療終了直後から24ヶ月に至るまで縦断的に評価し、12ヶ月～24ヶ月においては症状の重症度が安定したと報告している。本研究においても照射後1年が経過したサイバーを対象とした文献は多く、晩期有害事象に焦点をあてた研究では照射後1年以上が経過したサバイバーを対象とすることが望ましいと考える。

##### 3. 晩期有害事象の定義について

従来、晩期有害事象は照射終了からの時期という側面から定義されることが多かったが、本研究では時間的側面に加えて、不可逆性や組織学的変化も晩期有害事象の定義に含まれていることが明らかになった。西山(2007)は急性期有害事象と晩期有害事象を区別するのは時期ではなく、可逆か不可逆かを本質とすべきと述べている。晩期有害事象の定義において不可逆性という側面を含めることはマネジメントの方向性を決める重要な要素であり、看護ケア上においても意味のある定義であると考えられる。また、評価時期のみで晩期有害事象を捉えた場合、口腔乾燥のように急性期の段階から出現し、不可逆的な経過をたどる症状(Pinna et al, 2015)の位置づけが不明確になる。一般的に使用される照射終了後3ヶ月以降に出現した症状という定義のみでは、評価した症状が3ヶ月以降に出現したかを判断することが困難であり、不可逆性を包含することができない。今後は晩期有害事象の定義に照射終了からの時期と不可逆性という二つの側面を含めることが必要になると考える。

#### V. 結論

晩期有害事象とされている症状には口腔乾燥や嚥下障害といった局所症状から倦怠感といった局所症状に関連

して出現する症状が含まれていた。また、晩期有害事象の評価時期は照射終了から1年以上が経過したサバイバーを対象としている文献が多かった。晩期有害事象の定義は照射からの時期および症状の不可逆性から定義されている文献が多かったが、文献上で定義が記述されていない研究が多かった。今後は晩期有害事象を明確に定義したうえで研究を行う必要がある。

## 引用文献

- Aggarwal P, Zaveri JS, Goepfert RP, et al. (2019). Swallowing-related outcomes associated with late lower cranial neuropathy in long-term oropharyngeal cancer survivors: cross-sectional survey analysis. *Head and Neck*, 41(11), 3880-3894.
- Baudelet M, Van den Steen L, Tomassen P, et al. (2019). Very late xerostomia, dysphagia, and neck fibrosis after head and neck radiotherapy. *Head and Neck*, 41(10), 3594-3603.
- Cohen EW, LaMonte SJ, Erb NL, et al. (2016). American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(3), 203-239.
- De Felice F, de Vincentiis M, Luzzi V, et al. (2018). Late radiation-associated dysphagia in head and neck cancer patients: evidence, research and management. *Oral Oncology*, Vol. 77, pp. 125-130.
- 戎谷明日香, 山内栄子, 丸光恵. (2019). 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. *愛媛大学看護研究雑誌*, vol.1, 1-10.
- Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. (2012). Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 62(6), 400-422.
- Ghadjar P, Simcock M, Studer G, et al. (2012). Concomitant cisplatin and hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 82(2), 524-531.
- 長谷川正俊, & 片山絵美子. (2012). 患者に説明できる! がんと放射線の知識 放射線療法における晩期有害事象の情報提供. *がん看護*, 17(3), 403-408.
- 平野滋. (2017). 頭頸部癌の治療の変遷と最新のトピックス. *京都府立医科大学雑誌*, 126(9), 591-600.
- Hunter KU, Schipper M, Feng FY, et al. (2013). Toxicities affecting quality of life after chemo-IMRT of oropharyngeal cancer: Prospective study of patient-reported, observer-rated, and objective outcomes. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 85(4), 935-940.
- 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター. (2015). がん登録・統計 グラフデータベース. [gdb.ganjoho.jp/graph\\_db/gdb5](http://gdb.ganjoho.jp/graph_db/gdb5)(2020年5月22日現在)
- 真栄田裕行. (2017). 沖縄県における頭頸部悪性腫瘍医療の動向. *琉球医学会誌*, 36(1-2): 17-23.
- Mazzola R, Ricchetti F, Fiorentino A, et al. (2014). Dose-volume related dysphagia after constrictor muscles definition in head and neck cancer intensity modulated radiation treatment. *British Journal of Radiology*, 87(1044).
- 南和彦, 菅澤正. (2016). 上顎洞扁平上皮癌に対する超選択的動注化学療法と放射線照射の同時併用療法の臨床的検討. *日本鼻科学会誌*, 55(1), 34-39.
- Murphy BA, Deng, J. (2015, October 10). Advances in supportive care for late effects of head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 33, pp. 3314-3321.
- 日本放射線腫瘍学会. (2016). 放射線治療計画ガイドライン 2016年版. 第4版. 金原出版.
- 日本頭頸部癌学会. (2018). 頭頸部癌診療ガイドライン 2018年版. 第3版. 金原出版.
- 西山謹司. (2007). 放射線治療に伴う晩期有害事象 頭頸部腫瘍. *癌の臨床*, 53(5), 291-295.
- 西尾正道, 明神美弥子, 鈴木恵士郎, 西山典明, 小野寺俊輔. (2007). 放射線治療に伴う晩期有害事象総論にかえて. *癌の臨床*, 53(5), 271-276.
- Payakachat N, Ounpraseuth S, Suen JY. (2013). Late complications and long-term quality of life for survivors (> 5 years) with history of head and neck cancer. *Head & Neck*, 35(6), 819-825.
- Pinna R, Campus G, Cumbo E, et al. (2015). Xerostomia induced by radiotherapy: An overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, Vol. 11, pp. 171-188.
- Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, et al. (2017). Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treatment Reviews*, Vol. 59, pp. 79-92.
- Stubblefield MD. (2011). Radiation fibrosis syndrome: Neuromuscular and musculoskeletal

- complications in cancer survivors. *PM and R*, 3(11), 1041-1054.
- Swendseid B, Kumar A, Sweeny L, et al. (2020). Long-Term Complications of Osteocutaneous Free Flaps in Head and Neck Reconstruction. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 019459982091272.
- Taibi R, Lleshi A, Barzan L, et al. (2014). Head and neck cancer survivors patients and late effects related to oncologic treatment: update of literature. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18(10), 1473-1481.
- 竹井友理, 荒尾晴恵. (2013). 頭頸部放射線療法後にみられる口腔内乾燥を訴える患者の日常生活における問題と対処行動. *大阪大学看護学雑誌*, 19(1), 33-38.
- Tsai WL, Huang TL, Liao KC, et al. (2014). Impact of late toxicities on quality of life for survivors of nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-856>
- 宇野雅子, 森田倫正, 福島久毅, 藤崎倫也, 田所宏章, 原田保. (2017). 喉頭癌 T2N0 症例に対する化学放射線治療の検討. *耳鼻咽喉科臨床*, 補冊149, 198-202.
- Wulff-Burchfield E, Dietrich MS, Ridner S, et al. (2019). Late systemic symptoms in head and neck cancer survivors. *Supportive Care in Cancer*, 27(8), 2893-2902.