

令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17233

研究課題名（和文）頭頸部癌に対する強度変調放射線治療における味覚障害予測因子の解析

研究課題名（英文）Analysis of predictors of taste impairment in intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer.

研究代表者

鈴木 綾（中嶋綾）（Nakajima Suzuki, Aya）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：60826030

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,500,000円

研究成果の概要（和文）：根治的強度変調放射線治療を行った頭頸部癌患者40名について、治療前と終了後1・3・6・12か月時点でQOL質問票と味覚検査（甘・塩・酸・苦・うま味）により主観的および客観的な味覚障害を評価した。治療後1か月で主観的・客観的味覚障害を認めた患者の割合は83%、60%であった。治療後6か月以降に客観的味覚障害を認めた患者の割合は63%であった。5つの味質の中ではうま味の低下が最も高頻度であった。QOL尺度のうち全般的QOLおよび食欲低下と、うま味の低下との間に相関を認めた。味蕾を有する臓器（舌・口蓋・喉頭蓋・咽頭上部・咽頭下部）の平均線量と味覚障害との間に有意な関連は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

味覚障害は頭頸部癌患者に対する放射線治療後の副作用の一つであり、治療後の患者のQOLを大きく損なう。第5の味覚であるうま味は日本人において特に重要と考えられるが、これまでうま味に関する報告は少なかった。本研究では、味覚のうちうま味の障害が最も顕著であり、QOLとの相関があること、さらに患者の自覚のないうま味障害も多く存在することがわかった。この知見が放射線治療後の患者のQOL向上や食事の工夫に応用できる可能性がある。一方で、正常臓器の線量と味覚障害との関連は本研究では明らかにならなかった。味覚障害を低減する照射方法の開発は今後の課題である。

研究成果の概要（英文）：Forty patients with head and neck cancer who underwent radical intensity-modulated radiation therapy were evaluated for subjective and objective taste impairment using a QOL questionnaire and taste tests (sweet, salt, acid, bitter, and umami) before treatment and at 1, 3, 6, and 12 months after completion. The proportion of patients with subjective and objective taste impairment 1 month after treatment was 83% and 60%, respectively. Among the five taste qualities, the most frequent was a decrease in umami, and a correlation was found between the QOL scales (Global health status/QOL and Appetite loss) and a decrease in umami. No significant association was found between the mean dose to organs with taste buds (tongue, palate, supraglottis, supra- and inferior pharynx) and taste impairment.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：頭頸部癌 放射線治療 味覚障害

1. 研究開始当初の背景

(1) 頭頸部癌に対する放射線治療

頭頸部癌における放射線治療は、集学的治療の1つとして重要な役割を担っている。根治的放射線治療は機能温存・整容性温存が可能であり、薬物療法併用または単独で用いられる。頭頸部癌はリンパ節転移の頻度が高いため、病変と予防リンパ節領域を含めた照射範囲は上頸部から下頸部まで広範囲に及ぶことが多い。従来法の放射線治療(三次元原体照射)では、口腔・唾液腺・咽頭収縮筋など正常なリスク臓器(organ at risk: OAR)にも一様に高線量の放射線が照射されるため、有害事象を低く抑えることが困難であった。中でも唾液分泌障害と味覚障害は、広範囲に照射された場合は治療早期からほぼ全例に生じ、治療後もしばしば継続するため、患者の生活の質(quality of life: QOL)を大きく損なう。近年急速に普及している強度変調放射線治療(intensity-modulated radiotherapy: IMRT)は、コンピュータ制御を用いて複雑な形状のターゲットに対して自在に線量分布を調節できる高精度放射線照射法である。IMRTの治療計画では、ターゲットとOARの線量や体積のパラメータを設定し最適化計算を行うことで、腫瘍に対する高線量を保ちつつ、近傍のOARの線量を低減することが可能になる。

(2) 放射線治療後の味覚障害

放射線治療を受けた頭頸部癌患者の85-95%に味覚障害が発生すると報告されている[]。放射線治療後の味覚障害は6-12ヵ月で回復するとされるが[]、軽度な味覚障害は照射後1-2年以上たっても持続することが多い[]。放射線治療後の味覚障害のメカニズムの1つに味覚受容器である味蕾の障害が挙げられる。味蕾は舌、軟口蓋、咽頭、喉頭、上部食道、頬粘膜などに分布しており[]、これらリスク臓器の線量体積指標と味覚障害の関連がこれまでいくつか報告されている。脳腫瘍の放射線治療における上咽頭への線量[]や頭頸部癌での舌への線量[]が増加すると味覚障害の頻度が増えるとされる。また、照射される舌の体積が大きいと味覚障害の回復が遅くなるという報告もある[]。これらはいずれも、従来の放射線照射法(三次元照射法)での報告であり、頭頸部癌のIMRTについては未だほとんど報告がない。また、唾液は味物質を溶解し味蕾に運ぶ役割を果たしているため、放射線治療後の口腔乾燥も味覚障害に影響すると考えられるが、唾液量や耳下腺の線量と味覚障害に有意な関連が見られなかったとする報告もある[]。

味覚は従来、甘味・塩味・苦味・酸味の4基本味質からなるとされてきたが、近年味蕾の感覚細胞にグルタミン酸受容体が発見され、「うま味(umami)」が第5の味覚として注目されている[]。放射線治療による味覚障害についての既報告の多くはPatients Reported Outcome(PRO:患者報告アウトカム)による全般的な味覚障害の評価であり、味質ごとに評価した研究は少ない。4味質の中では、苦味と塩味は甘味と酸味より放射線治療による障害を受けやすいとされる[]。また、うま味は他の4味質より早期から障害されるとされる[]。

2. 研究の目的

本研究の主要目的は、頭頸部癌患者に対する根治目的のIMRT後の味覚障害を主観的・客観的に評価することである。また、副次目的は、頭頸部癌患者に対するIMRT後の味覚障害がQOLに与える影響を評価すること、頭頸部癌患者に対するIMRT後の味覚障害とリスク臓器の線量体積指標との関連を明らかにすることである。

3. 研究の方法

研究代表者の所属施設において倫理委員会の承認を得たうえで、前向き観察研究を行った。同施設でIMRTによる根治的治療を行った頭頸部癌患者40例を対象とし、治療開始前と終了後1・3・6・12ヵ月時点で味覚検査、唾液量測定、QOL質問票調査(EORTC QLQ-C30、H&N35)を実施した。味覚検査は甘味・塩味・酸味・苦味・うま味の5つの味質についてそれぞれ5段階の濃度の溶液(低濃度から順に1,2,3,4,5)を用いた全口腔法で行い、正答した最低濃度をスコアとした。濃度5でも正答できなかった場合はスコア6とした。各味質についてスコア4以上の場合を客観的な味覚障害と定義した。

IMRTにおける味覚障害に関するOARについては、舌・口蓋・咽頭上部・咽頭下部～頸部食道・声門上喉頭をコントロールし、それぞれの平均線量(Dmean)を算出した。舌については既報告[]に基づき味蕾を有する粘膜部分をコントロールした(図1)。各OARの平均線量と味覚障害との関係をロジスティック回帰分析で解析した。QOLスコアと味覚障害の相関はスピアマンの順位相関行列で分

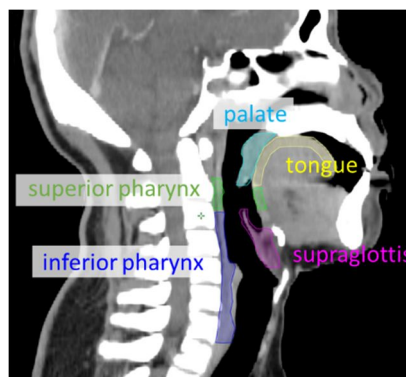


図1 味覚障害に関わるリスク臓器のコントロール

析を行った。

4. 研究成果

登録患者 40 例のうち、治療後 6 か月以降の調査ができなかった 5 例を除外した 35 例を解析対象とした。年齢は 37 - 83 歳 (中央値 67 歳)、男 : 女 = 32 : 3、原疾患は上咽頭 : 中咽頭 : 下咽頭 : 喉頭 : その他 = 3 : 12 : 11 : 6 : 3 であった。

(1) 味覚障害の評価

味覚検査による客観的味覚障害および QOL 質問票での PRO に基づく中等度味覚障害の頻度を図 2 に示す。味覚検査ではうま味の低下の頻度が最も高く、終了後 1 か月の時点で 83% の患者にうま味の低下がみられた。また、治療開始前に PRO では味覚障害がない、もしくは軽度であるにも関わらずうま味の認知閾値が上昇している症例が約 4 割あった。

3 か月以降で味覚障害の頻度は低下したが、63% に症例では 6 か月以降も少なくとも 1 つの味質で客観的な味覚障害が残存していた。

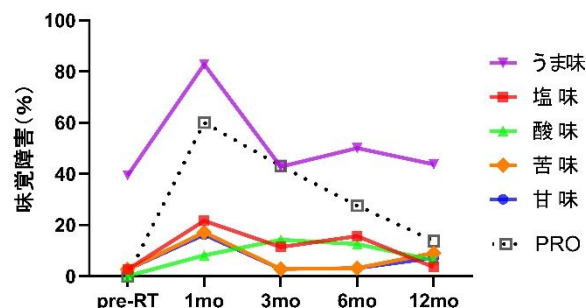


図 2 味覚障害の客観的・主観的評価

(2) 味覚障害と QOL の相関

6 か月時点のうま味の閾値スコア (値が大きいほど味覚障害が高度) と QOL 尺度の相関を表 1 に示す。

うま味閾値と Global health status/QOL との間に強い負の相関を、Appetite loss との間に弱い正の相関を認めた。うま味閾値と Taste loss、Social eating、体重増加量との間には明らかな相関を認めなかった。

	QOL 尺度				体重増加量 (6mo-1mo)
	Global QOL	Appetite loss	Taste loss	Social eating	
相関係数	-0.460	0.306	-0.060	0.19	0.034
P 値	0.011	0.106	0.75	0.305	0.85

表 1 うま味閾値と QOL 尺度の相関

(3) 味覚障害とリスク臓器の線量との関係

6 か月以降の客観的味覚障害とリスク臓器の平均線量との関連を表 2 に示す。味覚障害とリスク臓器の平均線量との間に統計学的に有意な関係を認めなかった。

	オッズ比	95%信頼区間	P 値
Tongue Dmean (Gy)	0.95	0.91-1.00	0.066
Palate Dmean (Gy)	0.96	0.92-1.00	0.05
Supraglottis Dmean (Gy)	1.02	0.97-1.07	0.35
Superior pharynx Dmean (Gy)	0.94	0.86-1.02	0.149
Inferior pharynx Dmean (Gy)	1.03	0.98-1.08	0.158

表 2 味覚障害とリスク臓器の線量の関係

< 引用文献 >

Baharvand, M., et al., Taste alteration and impact on quality of life after head and neck radiotherapy. J Oral Pathol Med, 2013. 42(1): p. 106-12.

Kamprad, F., et al., Functional changes of the gustatory organ caused by local radiation exposure during radiotherapy of the head-and-neck region. Strahlenther Onkol, 2008. 184(3): p. 157-62.

Sandow, P.L., M. Hejrat-Yazdi, and M.W. Heft, Taste loss and recovery following radiation therapy. J Dent Res, 2006. 85(7): p. 608-11.

Maes, A., et al., De Gustibus: time scale of loss and recovery of tastes caused by radiotherapy. Radiother Oncol, 2002. 63(2): p. 195-201.

Ruo Redda, M.G. and S. Allis, Radiotherapy-induced taste impairment. Cancer Treat Rev, 2006. 32(7): p. 541-7.

Leyrer, C.M., et al., Taste and smell disturbances after brain irradiation: a dose-volume histogram analysis of a prospective observational study. Pract Radiat Oncol, 2014. 4(2): p. 130-5.

Leitzen, C., et al., Change of Taste during and after IM-/IG-Radiotherapy for Head and Neck Cancer Patients. Laryngo-Rhino-Otologie, 2015. 94(6): p. 383-387.

Sapir, E., et al., Predictors of Dysgeusia in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated With Chemotherapy and Intensity Modulated Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2016. 96(2): p. 354-361.

Fernando, I.N., et al., The effect of head and neck irradiation on taste dysfunction: a prospective study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1995. 7(3): p. 173-8.17.

Nelson, G., et al., An amino-acid taste receptor. *Nature*, 2002. 416(6877): p. 199-202.

Li, X., et al., Human receptors for sweet and umami taste. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. 99(7): p. 4692-6.

Shi, H.B., et al., Irradiation impairment of umami taste in patients with head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx*, 2004. 31(4): p. 401-6.

Stieb, S., et al..Development and validation of a contouring guideline for the taste bud bearing tongue mucosa. *Radiother Oncol*, 2021.157:63-69

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hiraoka Shinya, Yoshimura Michio, Nakajima Aya, Nakashima Ryota, Mizowaki Takashi	4. 巻 65
2. 論文標題 Long-term outcomes of stimulated salivary flow and xerostomia after definitive intensity-modulated radiation therapy for patients with head and neck cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 71～77
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jrr/rrad087	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 中嶋 綾、平岡 伸也、中島 良太、吉村 通央、溝脇 尚志
2. 発表標題 下咽頭癌に対する放射線治療後の喉頭機能温存の予測因子
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第35回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Aya Nakajima, Shinya Hiraoka, Ryota Nakashima, Michi Yoshimura, Takashi Mizowaki
2. 発表標題 Predictors for laryngo-esophageal function preservation after radiotherapy for hypopharyngeal cancer
3. 学会等名 The annual congress of the European Society for Radiotherapy and Oncology, 2023（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Aya Nakajima, Shinya Hiraoka, Michio Yoshimura, Yukinori Matsuo, Takashi Mizowaki
2. 発表標題 Intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal carcinoma: oncologic and functional outcomes
3. 学会等名 The annual congress of the European Society for Radiotherapy and Oncology, 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中嶋 綾、吉村 通央、松尾 幸憲
2. 発表標題 80歳以上の頭頸部扁平上皮癌患者に対する放射線治療の検討
3. 学会等名 第45回 日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中嶋 綾、吉村 通央、松尾 幸憲
2. 発表標題 中咽頭癌に対するIMRTの治療成績
3. 学会等名 第44回 日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中嶋 綾、吉村 通央、北村 守正
2. 発表標題 強度変調放射線治療を行った下咽頭癌の治療成績
3. 学会等名 第43回 日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中嶋 綾、松尾 幸憲、吉村 通央
2. 発表標題 中咽頭癌に対するIMRTの治療成績
3. 学会等名 第44回 日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中嶋 綾、平岡 伸也、中島 良太、吉村 通央、溝脇 尚志
2. 発表標題 頭頸部癌に対する強度変調放射線治療後の味覚障害
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第36回学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中嶋 綾、平岡 伸也、中島 良太、吉村 通央、溝脇 尚志
2. 発表標題 下咽頭癌に対する放射線治療後の喉頭機能温存の予測因子
3. 学会等名 第47回日本頭頸部癌学会総会・学術講演会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関