

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：32409

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791332

研究課題名(和文) 頭頸部放射線治療後の嚥下障害に関する画像的評価

研究課題名(英文) Radiation-induced dysphagia in head and neck cancer patients: MRI-based study

研究代表者

齋藤 尚子 (SAITO, NAOKO)

埼玉医科大学・医学部・講師

研究者番号：60366341

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,100,000円、(間接経費) 330,000円

研究成果の概要(和文)：放射線治療後の形態的变化と嚥下障害の程度の関係を明らかにするため、放射線治療前、後のMR画像から咽頭収縮筋の厚み、咽頭収縮筋や傍咽頭間隙内の信号(T1信号比、T2信号比)、咽頭後間隙の前後径の変化を測定した。2007年4月から2014年3月までに放射線治療が行われた上咽頭癌患者22人を対象とした。放射線治療後に咽頭収縮筋は有意に厚く、T1信号比は低下し、T2信号比は上昇した。治療直後に傍咽頭間隙内のT1、T2信号比は有意に低下した。咽頭後間隙の前後径は有意に厚くなった。嚥下障害Grade 2群とGrade 3群の比較では、治療後早期と晩期共にいずれの項目でもGrade間に有意差はなかった。

研究成果の概要(英文)： Radiation therapy (RT) for head and neck cancer is known to induce dysphasia and cause morphologic changes in the muscles of swallowing. This study investigated the changes in the width and signal intensity ratio (SIR) of the pharyngeal constrictor muscles (PCM), SIR of the parapharyngeal space, and the width of the retropharyngeal space detectable by MRI after RT for nasopharyngeal cancer patients. Twenty-two patients receiving RT for nasopharyngeal cancer between April 2007 and March 2014 were enrolled in this study.

The patients receiving RT had significant increased thickness, decreased T1-SIR, and increased T2-SIR in PCMs. T1- and T2-SIRs in the parapharyngeal space decreased significantly. And increased width of the retropharyngeal space was noted. The changes in the width and SIR of the PCM, SIR of the parapharyngeal space, and the width of the retropharyngeal space did not differ between Grade 2 and Grade 3 in both early and late dysphagia.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 放射線科学

キーワード：頭頸部癌 放射線治療 嚥下障害 MRI 咽頭収縮筋

1. 研究開始当初の背景

放射線治療には外照射法と小線源治療法があり、外照射法には従来のリニアック法、三次元原体照射法（3D-CRT）と強度変調放射線治療（IMRT）がある。頭頸部領域では脳、脊髄、眼球、耳下腺、内耳などのリスク臓器の耐容線量が制限となり、従来の照射法では根治的線量を投与することが困難であった場合が少なくなかった。しかし、IMRTでは脳壊死、脊髄麻痺、失明などの晩期合併症を来すことなく腫瘍へ高線量を照射でき、局所進行癌においても良好な局所制御率が得られるようになった。

照射後の反応は急性反応と晩発反応に分けられる。急性反応の大部分が可逆性であり、晩発反応は非可逆性であることがほとんどである。頭頸部領域の急性反応には皮膚炎、粘膜炎などがあり、晩発反応には唾液分泌障害、嚥下障害、組織壊死、骨壊死などがある。化学療法併用放射線治療、多分割放射線治療法などの治療法の進歩により、局所制御率や生存率の向上がある一方で、放射線治療による晩期合併症の頻度や重症度が問題となっている。

頭頸部領域の放射線治療による急性反応の画像所見には、皮膚や広頸筋の肥厚、皮下脂肪織の網状の濃度・信号上昇、咽頭後間隙の浮腫、大唾液腺の造影効果、咽頭粘膜の造影効果、喉頭粘膜の浮腫・肥厚がある。晩発反応の画像所見には、皮膚や広頸筋の肥厚、皮下脂肪織の網状の濃度・信号上昇、大唾液腺の萎縮、咽頭壁や咽頭収縮筋群の肥厚がある。これら画像所見と症状との関連についての報告は少ない。

放射線治療後の嚥下障害は、患者のQOLを著しく低下させる。嚥下障害の原因は、唾液腺分泌障害による口腔内乾燥症や、嚥下に関与する筋肉（嚥下関連筋群）の炎症や線維化、萎縮により生じることが知られている。唾液腺分泌障害については、拡散

強調像を用いた研究が報告されているが、嚥下関連筋群についての画像での報告は非常に少ない。

我々は、頭頸部扁平上皮癌患者の放射線治療前、中、治療後早期（照射後6週まで）にCT perfusionを施行し、嚥下障害と咽頭収縮筋の照射によるperfusionの変化について報告した（Truong MT, Lee R, Saito N, et al: Correlating Computed Tomography Perfusion Changes in the Pharyngeal Constrictor Muscles During Head-and-Neck Radiotherapy to Dysphagia Outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 82(2):e119-27）。急性反応としての嚥下障害出現と、咽頭収縮筋の血流変化について関連性を認めたと、嚥下関連筋群の線維化や萎縮による晩期合併症としての嚥下障害は、長期的な経時的評価が必要となる。そこで、本研究において、嚥下関連筋群の線維化や萎縮をMR画像にて放射線治療前後の筋肉量の変化や筋肉の信号、造影効果の変化を評価することにより、嚥下障害を画像的に評価できるのではないかと予想される。

2. 研究の目的

頭頸部腫瘍患者の放射線治療に伴う嚥下障害をMRIを用いて画像的に捉え、評価できるかを検討することである。

3. 研究の方法

（対象）

2007年4月から2014年3月までの間に放射線治療が行われた上咽頭癌患者22人を対象とした。除外項目は、治療前MR検査が無い症例、頭頸部領域における外科的手術や化学療法、放射線治療の既往のある症例、外科的治療が行われた症例、再発症例である。

（測定項目）

放射線治療前、治療後経過観察時の MR 画像から以下の項目を測定した。

(1) 上・中・下咽頭収縮筋の筋肉の厚み (mm)

absolute change (相対変化値) = 治療後 - 治療前

% change (相対変化率) = (治療後 - 治療前)/治療前 X100 (%)

(2) 上・中・下咽頭収縮筋、傍咽頭間隙内の脂肪の T1 signal intensity ratio (SIR), T2 signal intensity ratio (SIR)

absolute change (相対変化値) = 治療後 - 治療前

% change (相対変化率) = (治療後 - 治療前)/治療前 X100 (%)

橋の信号を基準として SIR を測定

(3) 咽頭後間隙の前後径 (幅) (mm)

(嚥下障害の程度の評価)

National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 を用いて、Grade 1~5 で評価した。

(統計学的検査)

(1) 放射線治療後経過時間と咽頭収縮筋の厚み、咽頭収縮筋および傍咽頭間隙内の脂肪の信号 (T1 SIR、T2 SIR)、咽頭後間隙の幅の変化に関する検討

単回帰分析を用いて、放射線治療直後の経過時間 0 (回帰直線の切片) における相対変化値、相対変化率、幅が 0 でないかどうかを検討した。また、放射線治療直後に変化が認められなかった場合は、回帰直線の傾きに有意差があるか、すなわち相対変化値、相対変化率、幅が経過時間とともに変化しているかどうかを検討した。

(2) 上、中、下咽頭収縮筋の 3 部位間で厚みや信号の変化に差があるかどうかに関

する検討

治療後経過時間(3ヶ月)における上、中、下咽頭収縮筋の 3 部位間の厚みや信号の相対変化値、相対変化率を Holm 法により調整した Wilcoxon の符号付順位和検定 (対応のある検定) により比較し、有意差が認められたペアを検出した。

(3) 放射線治療に伴う嚥下障害と咽頭収縮筋の変化、傍咽頭間隙内の脂肪の信号、幅に関連があるかどうかに関する検討

治療後経過時間(3ヶ月)において Grade 2 および Grade 3 における咽頭収縮筋の変化、傍咽頭間隙の脂肪の信号、咽頭後間隙の幅を Wilcoxon の順位和検定 (対応のない検定) により比較した。

4. 研究成果

<放射線治療後経過時間と咽頭収縮筋の厚み、咽頭収縮筋の信号および傍咽頭間隙内の脂肪の信号 (T1 SIR、T2 SIR)、咽頭後間隙の幅の変化に関する検討>

放射線治療後に上・中・下咽頭収縮筋の相対変化値が正で、すなわち収縮筋が厚くなった(上咽頭収縮筋 $p=0.0014$ 、中咽頭収縮筋 $p<0.0001$ 、下咽頭収縮筋 $p<0.0001$)。

放射線治療直後には T1 SIR は変化していないと考えられた(上咽頭収縮筋 $p=0.4254$ 、中咽頭収縮筋 $p=0.4092$ 、下咽頭収縮筋 $p=0.8171$)。しかし、上咽頭収縮筋において回帰直線の傾きに有意差が認められ ($p=0.0248$)、治療後経過時間とともに T1 SIR が低下していると考えられた。一方、中咽頭収縮筋および下咽頭収縮筋においては、回帰直線の傾きには有意差が認められず(中咽頭収縮筋 $p=0.1960$ 、下咽頭収縮筋 $p=0.2608$)。治療後経過時間と中、下咽頭収縮筋の T1 SIR には有意な関係は認められなかった。

治療後経過時間と上・中・下咽頭収縮筋の T2 SIR について、上咽頭収縮筋および中咽頭収縮筋の T2 SIR の相対変化値で有意差が認められ（上咽頭収縮筋 $p=0.0020$ 、中咽頭収縮筋 $p<0.0001$ ）放射線治療後に上・中咽頭収縮筋の T2 SIR が上昇していた。一方、下咽頭収縮筋では有意差は認められず（ $p=0.1103$ ）治療直後そして治療後経過時間の下咽頭収縮筋の T2 SIR に有意な関係は認められなかった。

治療後経過時間と傍咽頭間隙内の脂肪では、治療直後に傍咽頭間隙内の脂肪の T1 SIR と T2 SIR はともに有意に低下していた。

治療後経過時間と上・中咽頭収縮筋レベルの咽頭後間隙の前後径（幅）では、上咽頭収縮筋および中咽頭収縮筋レベルの咽頭後間隙の幅に有意差が認められ（上咽頭収縮筋レベル $p=0.0003$ 、中咽頭収縮筋レベル $p<0.0001$ ）放射線治療後に上・中咽頭収縮筋レベルの咽頭後間隙が浮腫により厚くなっていた。

< 上、中、下咽頭収縮筋の 3 部位間で厚みや信号の変化に差があるかどうかに関する検討 >

上咽頭収縮筋と中咽頭収縮筋の T2 SIR の変化率の方が下咽頭収縮筋のものよりも大きかった。それ以外の項目においては部位による差は認められなかった。

< 放射線治療後早期での嚥下障害と咽頭収縮筋の変化、傍咽頭間隙の脂肪の信号、幅に関連があるかどうかに関する検討 >

Grade 2 と Grade 3 の放射線治療後 3 カ月間での比較では、いずれの項目でも Grade 2 と Grade 3 には有意差は認められなかった。

< 放射線治療後 1 年以上経過した患者にお

いての嚥下障害と MR 画像の検討 >

6 患者（経過観察期間：373～1264 日）の最終 MR 検査時の嚥下障害は、全例 Grade 1 であった。治療前と比較し筋肉に萎縮を認めたものが、上咽頭収縮筋で 4/6 例、中咽頭収縮筋で 2/6 例、下咽頭収縮筋で 0/6 例であった。咽頭後間隙の浮腫は 5/6 例で消失していた。

放射線治療後早期の MR 画像所見から治療後長期間経過した（1 年以上）晚期嚥下障害の程度を予測できるかの検討では、全例が嚥下障害 Grade 1 であったため、比較できなかった。

< 今回の研究結果のまとめ >

放射線治療後に咽頭収縮筋は有意に厚くなり、T1 SIR は低下し、T2 SIR は上昇した。治療直後に傍咽頭間隙内の脂肪の T1 SIR、T2 SIR は共に有意に低下した。咽頭後間隙の前後径は有意に厚くなった。これら変化はいずれも咽頭収縮筋やその周囲組織の放射線治療に伴う浮腫を反映していると考えられた。

嚥下障害 Grade 2 群と Grade 3 群の比較では、治療後早期と晚期共にいずれの項目においても Grade 間に有意差は認められなかった。放射線治療後の嚥下障害は咽頭収縮筋の変化、傍咽頭間隙や咽頭後間隙の浮腫以外の要素によることが大きいと示唆された。しかし、症例数が少なかったため有意差が出なかった可能性もある。咽頭収縮筋以外の複数の嚥下関連筋群での評価や、放射線性粘膜炎、唾液腺障害、年齢など筋肉以外の嚥下障害を生じ得る要因についての評価も今後の課題である。

5 . 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

1) 発表者名 : Naoko Saito

発表標題 : Pictorial Review of Dysphagia in
Head and Neck

学会名 : 99th Scientific Assembly and
Annual Meeting of the Radiological Society
of North America (RSNA 2013)

発表年月日 : 2013 年 12 月 1 日 ~ 6 日

発表場所 : Chicago, IL, USA

2) 発表者名 : 齋藤尚子

発表標題 : 上咽頭癌放射線治療後の咽頭収
縮筋の変化と嚥下障害の検討

学会名 : 第 26 回 頭頸部放射線研究会

発表年月日 : 2013 年 10 月 13 日

発表場所 : 名古屋国際会議場 名古屋

3) 発表者名 : Naoko Saito

発表標題 : Secondary Signs of Head and
Neck Cancer: Key Imaging Findings in
Diagnosing and Identifying Lesions

学会名 : 46th annual meeting American
Society of Head and Neck Radiology

発表年月日 : 2012 年 10 月 02 日 ~ 2012
年 10 月 08 日

発表場所 : Miami, FL, USA

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

取得状況(計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 尚子 (SAITO NAOKO)

埼玉医科大学・医学部・講師

研究者番号 : 60366341

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :