

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592525

研究課題名(和文)放射線治療が嚥下機能に与える影響の研究

研究課題名(英文)Swallowing function after radiotherapy for head and neck cancer

研究代表者

藤本 保志(Fujimoto, Yasushi)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40344337

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：喉頭癌・咽頭癌の治療戦略において放射線治療は機能温存治療として重要であるが、治療後の嚥下障害が大きな問題である。放射線治療後の嚥下障害を解析するために嚥下造影の定量的解析、嚥下内視鏡下の喉頭感覚検査、嚥下圧測定を前向き試験として行った。放射線治療後は全例で有意な喉頭感覚の低下がみられ、気道防御反射への影響が示唆された。一方、放射線治療の1か月後、3ヶ月後の嚥下造影や嚥下圧の解析においては一定の傾向がみられなかった。喉頭感覚が低下しても、咽頭期惹起遅延には影響しなかった。これは咽頭期惹起のトリガーがより上位にあることを示唆すると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Dysphagia after radiotherapy is major problem for pharyngeal or laryngeal cancer treatment. To evaluate changes of swallowing function after (chemo)radiotherapy, we performed this prospective study by quantitative analysis of video fluorography, laryngeal sensory test, and manometry. Laryngeal sensation was significantly decreased after radiotherapy, but pharyngeal delay or pharyngeal pressure before and after radiotherapy were not significantly different. Our findings show that sensory deterioration of the larynx can result from radiotherapy, but pharyngeal delay is not caused by the deterioration of the larynx.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：咽頭癌 喉頭感覚 嚥下圧 嚥下動態

## 1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌治療後の嚥下障害には手術による解剖の変化、加齢や基礎疾患の影響のほか、放射線治療も嚥下機能の増悪因子の一つである。近年は臓器温存を目指した化学放射線治療後におもいのほか嚥下障害が重症化し、胃瘻に依存せざるを得ない症例や、晩期合併症としての嚥下障害も新たな問題となっている。本邦においては欧米の報告に比べて胃瘻造設率が低いが、米国では化学放射線治療前に胃瘻を造設し栄養管理を重視することが標準的とされる。しかし、一方で治療中の経口摂取中断が嚥下機能低下に影響することが指摘され、あらためて治療中の嚥下訓練の必要性が重視されるようになった。放射線治療による嚥下機能低下の原因を大きく3つに分けると、唾液分泌機能低下、咽頭収縮力(嚥下圧)の低下、気道防御機構の低下であるが、それらが治療中にどのように障害され、また、回復するか、嚥下訓練効果があるのかについての検討が急務であった。研究代表者である藤本は嚥下機能評価法において嚥下造影の定量的解析法の開発(藤本保志、他3名1番目、日本気管食道科学会雑誌、1995)問診法の開発(藤本保志他4名1番目、日本気管食道科学会雑誌、1997)、喉頭感覚測定法などについて継続的に研究・報告してきた。口腔癌切除・再建術症例を対象に嚥下時の舌骨運動を定量的に解析して術後嚥下機能との関連を見た研究から、術後嚥下性肺炎を来した患者では咽頭期惹起遅延時間が有為に延長していることを示し(藤本保志、他8名1番目、頭頸部腫瘍、24,403-7,1998)、喉頭を温存した広範囲口腔、中咽頭切除・再建手術症例を対象にして術後嚥下機能の多変量解析を行った結果、加齢と放射線治療の既往が術後嚥下能力に大きく影響することを示した(Fujimoto Y, 他4名1番目, Laryngoscope, 117:1343-8,2007)。

また、嚥下運動における気道防御の要となる喉頭感覚について定量的計測法を開発し、放射線治療によって喉頭感覚が低下することを明らかにした。(Ozawa, Fujimoto, 他1名, Eur Arch Otorhinolaryngol, 2009)

具体的には、喉頭癌あるいは下咽頭癌に対して放射線治療を受けた12名の患者を対象に照射前、照射終了後1ヶ月、3ヶ月、12ヶ月後の喉頭感覚を測定したところ、照射後は有意に喉頭感覚域値が上昇していた。そして12ヶ月後には改善する傾向を示した(図1)。また、嚥下障害の訴えがなくとも、放射線治療後には嚥下造影検査にて喉頭侵入や少量の誤嚥を認めることがあり、それらの症例では有意に喉頭感覚域値が上昇していることが示唆された。

さらに、安定した研究のためには評価法の妥当性と信頼性が重要となるが、嚥下造

影の解析に関しては球脊髄性筋萎縮症204例を対象とした大規模無作為比較試験において嚥下造影所見の定量的解析を行うなかで咽頭残留率測定や時空間解析について言語聴覚士を含む3名の験者による測定結果は高い一致率をしめし、評価法の妥当性を確認している(Katsuno M, Fujimoto Y, 他27名26番目, Lancet Neurology)。

放射線治療が嚥下機能に与える影響について近年、報告が増えているが喉頭感覚への影響については詳細な検討がなされていなかった。

本研究は喉頭への放射線治療前後の喉頭感覚を定量し、その影響を検討する新しい試みである。また、放射線治療後に咽頭クリアランスが低下し、口咽頭通過時間が延長することは報告されているが、実際に中咽頭圧がどのように低下するか、あるいは嚥下圧の伝搬がどのように障害されるかは報告が少ない。以上の検討に加えて、嚥下造影検査において嚥下時の舌骨・喉頭の定量的解析を加えることにより喉頭の感覚入力と嚥下反射、嚥下動態などを総合的に検討することが可能となる。

臨床的経験からは放射線治療により低下した嚥下機能はある程度までは回復する。しかし、そのメカニズムは全く知られていない。筋力については嚥下訓練効果による回復が見込まれるため、嚥下圧測定による咽頭収縮力、嚥下造影による喉頭挙上速度等の経時的変化を検討することは重要で、その結果はリハビリテーション法の開発・検討に資する。また、放射線治療後再発例の手術における喉頭温存の可否や、嚥下機能改善手術の適応についても重要な情報を提供する。

## 2. 研究の目的

本研究はこれまでに構築した嚥下機能評価体制と研究成果を踏まえて、頭頸部癌の放射線治療後の嚥下機能低下と回復過程、訓練効果を喉頭感覚検査、嚥下造影の定量的解析、嚥下圧測定によって明らかにすることを目的とする

## 3. 研究の方法

本研究は名古屋大学医学部生命倫理委員会の承認(承認番号534-2)を得て行った。

(1) 喉頭感覚検査: オリンパス社と共同開発し、薬事承認を得た専用探蝕子および専用の細径処置用内視鏡を用いた喉頭内視鏡下喉頭感覚測定法により、喉頭の感覚入力と嚥下反射を検討する。(図1)

(2) 嚥下造影の定量的解析: 嚥下造影の動画をパーソナルコンピューターに取り込んでデジタル化し、舌骨運動や喉頭運動を定量的に解析する。咽頭期惹起遅延の状況、舌骨・喉頭の挙上距離や挙上速度を計測する。造影剤口狭部通過(咽頭期開始)との時間差の計測し、喉頭感覚低下と咽頭期惹起遅延と

の関連を把握する。

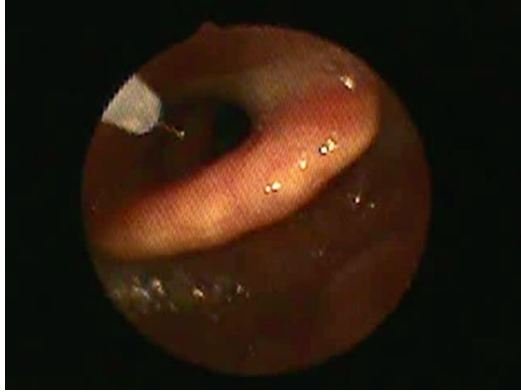


図1. 内視鏡下喉頭感覚検査法  
探触子より喉頭蓋を刺激する。

(3) AsRスコア：嚥下造影の簡易評価法法として誤嚥の程度 (Aspiration) と咽頭残留 (Residue) の2項目を判定し、合計点をスコアとする。(表1)

誤嚥スコア (As)		残留スコア (R)	
誤嚥なし	4	残留なし	6
少量誤嚥	3	空嚥下クリア	3
少量誤嚥、不顕性	1	少量残留	2
多量誤嚥	0	多量残留	1

表1. AsRスコア (藤本, 嚥下医学, 2012)

#### 4. 研究成果

(1) 喉頭癌・早期下咽頭癌症例での検討  
2007年から2011年までの喉頭癌および早期下咽頭癌の根治的放射線治療をおこなった症例の13例を対象として治療後の喉頭感覚低下と嚥下機能との関連を検討した。

喉頭感覚は放射線治療終了後1ヶ月、3ヶ月のいずれにおいても有意な感覚低下を認めたが、12ヶ月後には術前同等に回復していた。また、喉頭挙上遅延時間は1か月後、3ヶ月後、12ヶ月後ともに変化が見られなかった。一方で、嚥下時の舌骨前方運動および挙上距離は3ヶ月後、12ヶ月後と有意な短縮を認めた。

以上の結果から、喉頭への放射線治療によって喉頭感覚は確実に低下するが、12ヶ月後には回復傾向を示すこと、喉頭感覚が低下しても咽頭期惹起遅延には影響しないことがわかった。(Maruo, Fujimoto: Eur Arch Otorhinolaryngol 2012)

臨床的には化学放射線治療中の誤嚥性肺炎発症が大きな問題であるが、喉頭周囲に限局した放射線治療では咽頭期惹起には影響が出ず、気道防御反射の低下が肺炎発症のリスク

を上げると考察された。

#### (2) 中咽頭・下咽頭癌症例での検討

2011年より、対象を中・下咽頭癌症例に拡大した。放射線治療の照射野が喉頭蓋に加えて舌根および患側の中咽頭側壁に及ぶことにより、咽頭期惹起遅延が影響をうけるかどうかを検討した。

内訳は中咽頭癌2名、下咽頭癌6名である。うち6例は化学療法同時併用放射線治療を受けた。

喉頭感覚検査においてはすべての症例で放射線治療終了後1ヶ月、および3ヶ月の時点で喉頭感覚低下を有意に認めた。(図2)

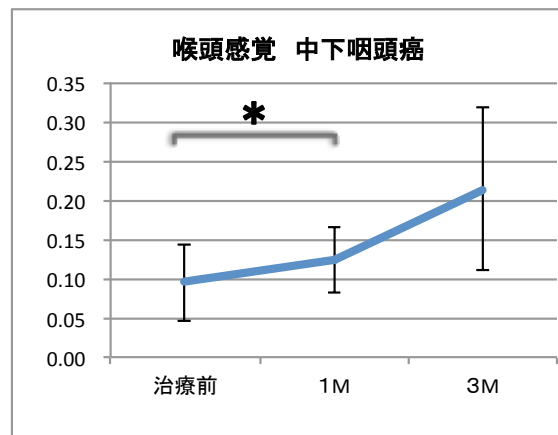


図2. 中・下咽頭癌症例での喉頭感覚の劣化

嚥下造影検査の解析では、penetration-aspiration scale, およびAsRスコアの比較においては治療後の有意な低下はなかったが、治療前のスコアと治療後のスコアに強い相関を認めた。(図3)

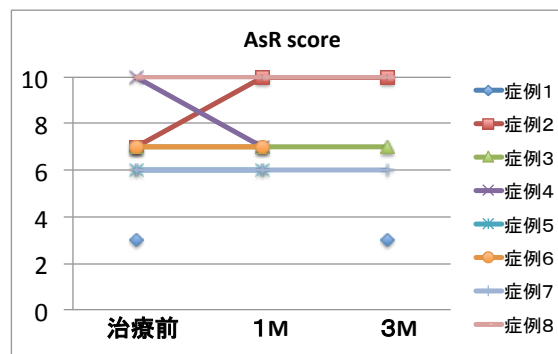


図3. AsRスコアの推移

咽頭残留率、喉頭挙上遅延時間、舌根の後方運動、中咽頭圧のいずれも、治療後1か月後、3ヶ月後での解析では有意な差を認めなかった。(図4)

中下咽頭癌の放射線化学療法後にも早期喉頭癌同様に喉頭感覚の低下がみられることが確認された。特に、中下咽頭癌に対しては喉頭癌に対してよりも照射野が広く、舌根や中咽頭側壁も照射野に含まれるため、感覚低下

の範囲は中下咽頭癌の方が早期喉頭癌よりも広いと推測される。しかしながら実際には喉頭挙上遅延時間は中下咽頭癌でも明らかな増悪がみられず、嚥下惹起遅延を示唆する所見は認めなかった。(図5)

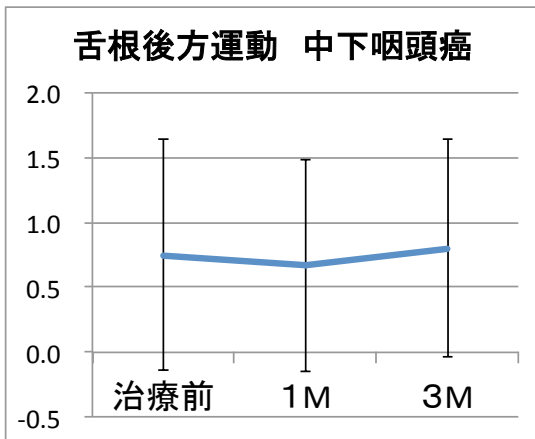


図4. 舌根後方運動の推移

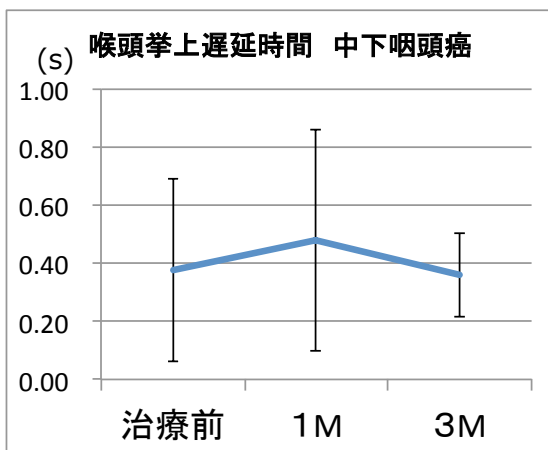


図5. 喉頭挙上遅延時間の変化

その理由として以下の要因が考えられる。まず、咽頭期惹起のトリガーとしては口峽部の食物通過と考えられているが、今回の検査条件である液体の命令嚥下においては、より上位の中枢による咽頭期惹起が誘発されている可能性である。あるいは今回の対象症例の放射線照射野には両側の中咽頭側壁を含む症例はなかったため、健側(非照射野)の中咽頭側壁周辺の知覚が嚥下反射の惹起に寄与した可能性がある。

また、今回の対象症例のなかでは、特に局所進行例において術前よりも嚥下動態が改善した症例も認めた。これは放射線治療による腫瘍縮小により、治療開始前に腫瘍の存在により、あるいは痛みにより低下していた嚥下機能が改善したことによると考えられる。

また、嚥下圧検査結果についても一定の傾向を確かめることができなかった。中下

咽頭癌での長期経管栄養必要例や肺炎発症例では粘膜炎が強く、AsR score不良、残留率の悪化などのVF所見を伴っていた。また Penetration-aspiration scale、AsR score、咽頭残留量は術後変化、年齢なども反映していると考えられた。

今回の検討は最長12ヶ月後までの検討であるが、放射線治療の晩期障害はより長期の観察を必要とする。嚥下関連筋群の線維化、それともなう嚥下圧の低下、喉頭挙上の劣化などの影響は、重症例においては治療後1年程度で見られるが、今回の前向き試験における対象症例は全例が経口摂取の継続が可能であり、1年以内に重篤な嚥下障害あるいは誤嚥性肺炎の発症は認めなかった。対象症例は現在全例生存しており、今後も経過観察は継続する。

### (3) 胃瘻の影響の検討

以上の検討を踏まえて、後ろ向き研究として放射線治療中の胃瘻造設の有無と胃瘻依存率、治療完遂率、体重減少、治療終了後の経口摂取率と経口摂取状況を調査した。

対象は2010年から2014年の5年間、72例の咽頭癌・喉頭癌の化学放射線治療症例(上咽頭癌9例、中咽頭癌12例、下咽頭癌18例、喉頭癌33例)を対象とした。治療開始前から胃瘻を造設した症例はすべて2012年以降の症例で19例であった。53例は胃瘻造設をしなかったが、うち11例は治療の途中で経口摂取が不能となり、経鼻胃管による栄養摂取となった。治療完遂率は胃瘻非増設群が造設群と比較して明らかな差がなかったが、治療終了後1ヶ月時点では摂取方法、摂取食品群を比較すると、胃瘻非増設群が有意に優れていた。治療中の経口摂取継続の努力が重要であることが示唆される結果となった。

### (4) 結論

- ①喉頭蓋で計測した喉頭感覚は放射線治療により低下する。
- ②放射線治療による喉頭感覚低下は12ヶ月後には回復する。
- ③喉頭感覚が低下しても咽頭期惹起には影響しない。
- ④治療中、経口摂取を継続できる患者群では咽頭収縮や喉頭挙上等の筋活動も良好に維持できることが推察された。
- ⑤放射線治療早期から胃瘻に依存すると廃用も加わり嚥下機能が低下する。

### (5) 今後の課題

放射線治療の晩期合併症についてはより長期の観察を必要とする。また、今回は中咽頭収縮の左右差や病変の左右差などについては解析ができなかった。

また、治療中の鎮痛や嚥下指導等が経口摂取の維持に影響することがすでに知られているものの、前向き試験においては実証されていない。これらの課題を踏まえて、さらなる研究の継続が望まれる。

## 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 7 件)

①. Maruo T., Fujimoto Y., Ozawa K., Hiramatsu M., Suzuki A., Nishio N., Nakashima T. Laryngeal sensation and pharyngeal delay time after (chemo)radiotherapy. Eur Arch Otorhinolaryngol, 10, 2013, DOI: 10.1007/s00405-013-2775-7(査読有り)

[学会発表] (計 7 件)

① 下野真理子, 藤本保志, 他. 化学放射線治療後の嚥下動態の解析-中・下咽頭癌における広範囲照射例での検討. 第37回日本嚥下医学会, 学術総合センター, 東京都千代田区, 2014. 2. 15

② 藤本保志. 頭頸部腫瘍の再診の知見 (招待講演). 岐阜県耳鼻咽喉科医会東濃地区研修会 (招待講演). オースタット国際ホテル多治見, 多治見市, 2014. 1. 23

③ 藤本保志. 障害からみた頭頸部癌治療 (招待講演). 環中海耳鼻咽喉科研究会 (招待講演). 米子全日空ホテル, 米子市, 2013. 11. 7

④ 藤本保志. 喉頭癌・下咽頭癌の治療. 耳鼻咽喉科頭頸部外科セミナー (招待講演). 新横浜プリンスホテル, 横浜市, 2013. 4. 14.

⑤ 丸尾貴志, 藤本保志, 他. ELPS後の瘢痕拘縮により嚥下障害を来した下咽頭早期癌の1例. 第57回日本音声言語医学会, 大阪国際交流センター, 大阪市, 2012.10.18

⑥ Maruo T., Fujimoto Y., et al. Changes in laryngeal sensation evaluated with a new method and videofluoroscopic evaluation of the swallowing function before and after radiotherapy. 8th International conference on head and neck cancer, Toronto, Canada, 2012. 7. 20,

⑦ 丸尾貴志, 藤本保志, 他. 化学放射線療法による喉頭感覚の変化と嚥下動態の解析. 第22回日本頭頸部外科学会, 福島ビューホテル, 福島市, 2012. 1. 26

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

藤本 保志 (FUJIMOTO, Yasushi)  
名古屋大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 40344337

### (2) 研究分担者

なし