

氏 名	篠崎 剛 <small>しのざき たけし</small>
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 741 号
学位授与年月日	平成 29 年 8 月 25 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	進行頭頸部がんの症状と機能に関する前向き観察研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 小佐野 仁 志 (委 員) 教授 藤 井 博 文 准教授 手 塚 憲 志

論文内容の要旨

1 研究目的

頭頸部がんの終末期に関する研究は少なく、頭頸部がんの緩和ケアに関する指針も確立されていない。そのため頭頸部がん終末期患者に対する診療は各施設での異なる方針によって行われていることが多く、その評価、検討が十分に行われているとは言い難い状況である。したがって、症状の悪化と両立し、倫理的に問題がなく、安全な対処法を確立することは特に地域の医療現場において急務となっている。頭頸部専門病院以外では頭頸部がん終末期の診療に苦慮する事も多い。終末期の頭頸部がん患者が十分な診療と医療サービスを受けられていない現状が存在する。住み慣れた地域の中で残された時間を有意義に過ごせる支援を確立することが重要である。本研究の主たる目的は進行頭頸部がん患者における終末期に至る Quality of Life (QOL) 変化に関与している症状を明らかにすることである。頭頸部がん特有の症状の実態・経過と QOL の関係を調べる。また、QOL に大きな影響を及ぼす頭頸部がん特有の症状について評価を行う。進行頭頸部がん患者の QOL を含めた実態・経過を明らかにすることにより系統だった対処方法を確立することで、出来るだけ患者の苦痛を軽減した終末期を迎えられる体制づくりを目指す。

2 研究方法

頭頸部がん終末期患者の症状と機能を解明するため、日本国内の 11 施設で前向き観察研究を行った。頭頸部がんと診断されており、根治不能と判断され、緩和治療を行うもがんの進行による状態悪化のため入院となった患者を調査した。自己記入式の QOL 評価、意識障害、せん妄、気道の形態、気道確保の要否、病変の存在、腫瘍自壊および出血、肺転移・胸水、栄養経路、発声の可否、頭頸部の浮腫、気道分泌について前向きに調査を行った。

3 研究成果

2011 年 1 月から 2013 年の 10 月までに 100 名の患者を登録し、72 名の患者を死亡まで観察することができた。入院期間中に QOL スコアの変化は認められなかった。32 例(44.4%)が経鼻経口呼吸ではなく、気管孔で呼吸をしていた。喉頭発声は 40 例(55.6%)で可能であった。入院期間中に呼吸経路に変化はなかった。カフ付カニューレは 15 例(20.8%)で必要であった。口腔癌、下咽頭癌、喉頭癌および頸部リンパ節を認める患者群でカフ付カニューレが高率に必要であった。気

道分泌は気管切開をおかれた患者のほうが永久気管孔を持つ患者よりも多かったが、呼吸困難感
は2群間で差を認めなかった。登録時で72名中53名(73.6%)が経腸栄養可能であり、輸液が
不要であった。死亡直前では43名(59.7%)で経腸栄養可能であった。経口摂取は登録時で22
名(30.6%)で可能であったが、死亡直前では17名(23.6%)のみ可能であった。

胃瘻が造設されている患者の入院期間中央値は21日間であり、経鼻胃管で栄養されている患者の
入院期間中央値64日間よりも有意に短かった。顔面浮腫は登録時では17名(23.6%)、死亡直前
で26名(36.1%)に認められた。頭頸部病変からの出血や滲出により、登録時で22名(30.6%)、死
亡直前で26名(36.1%)にガーゼ交換などの処置が必要であった。5名(6.9%)で死亡もしくは血圧
低下まで止血し得ない致死的な出血を認めた。

4 考察

私は本研究によって他部位の癌腫と比較して機能や病変が表面に現れやすい頭頸部がん終末期
の実態とその頻度が明らかにすることができた。本研究は私が研究計画を作成し、日本各地のが
ん専門病院および大学病院で行われた多施設共同前向き研究である。全国11施設において倫理審
査を経て症例集積を実施、データ集積後に協力施設やデータセンター・統計専門家との検討を重
ねて頭頸部がん終末期について解析を行った。頭頸部がん終末期の生活の質の変化に関する前向
き研究はほとんどなく、本研究の結果は今後の頭頸部癌終末期診療・研究の礎となるものである
と確信する。

最期の入院期間内(生存期間中央値33.5日)でQOLスコアは変化がなかった。これは終末期
に至る段階ですでにQOLが低下している事と、適切な入院診療によってQOLが保たれていると
考えられた。今後長期的な観察が必要である。本研究で約半数(47%)の患者が経鼻経口ではなく気
管孔より呼吸をしており、さらにその半数(26%)がカフ付の気管内チューブを必要としていた。
我々は失声とカフ付チューブの存在がQOLを低下させると予想していたが、QOLスコアの差を
認めなかった。おそらく頭頸部がん専門病院での自宅や一般病棟では対応困難な出血や悪臭など
に対する頸部処置や複雑な気道管理など病変に即した入院ケアによりQOLが大きく低下しな
かったものと考えられる。

口腔咽頭の病変によって経口摂取が可能な患者は30.6%のみであったが、胃瘻や経鼻胃管によ
って栄養や薬剤の腸管からの吸収が73.6%の患者で可能であった。これは頭頸部に病変があつて
も腹部消化管機能は保たれている事が多く、適切な栄養・投薬経路を確保できれば栄養および投
薬が可能である事を証明している今回の研究において、経鼻胃管の患者が胃瘻の患者よりも入院
期間が長かった。これは胃瘻が造設されていないと、経口摂取不能となった時点で入院が必要に
なっていると考えられる。一方、胃瘻が造設されていると頭頸部の障害によって栄養や薬剤が頭
頸部を通過できなくても胃瘻から投与することができるため、在宅で過ごす時間が長くなって
いたと推測される。つまり、上部消化管閉塞が予測される患者については胃瘻があると在宅期間が
長くなる事が推測される。頭頸部がんでは他部位のがんよりも胃瘻による恩恵が大きい事が予
測される。

適切な療養場所を選ぶ事で頭頸部がん終末期であっても地域で最期の時間をすごせることが解
明された。頸部に露出病変がなく、気道が安定しており、胃瘻などの適切な栄養投薬経路が確保
されていれば頭頸部がん専門部門を擁する医療機関以外でも最期の時間を過ごす事が可能と考え

られる。急性期病院での死亡よりホスピスや自宅での死亡のほうが良いとする報告もあり、最期の場所の選択肢が広がる事は患者および家族、医療者にとっても望ましいことと考えられる。「頭頸部がん」の病名だけで療養の場所が制限される現状を改め、それぞれの患者の病態を適切に判断し診療内容や医療機関を選択することができれば患者および家族の負担のみならず、医療機関の負担を軽減する事ができる。可能な限り住み慣れた地域で、自分らしい暮らしを人生の最期まで続けることを目標とした地域包括ケアシステムに貢献でき、診療資源の有効活用に資する事ができる。

本研究の成果を国内外の学会で発信し、頭頸部がん終末期の診療改善にむけて活動している。研究の結果を基に各地域の実情にあわせた病診連携を行っている。国立がん研究センター東病院においては、頸部の露出病変の処置や気道管理が必要な症例は院内の緩和病棟で診療継続を検討し、一般病院や自宅でも診療可能と判断される患者については本人家族および紹介先医療機関に丁寧に説明し、療養場所の選択肢を広げている。

5 結論

私は今回の研究を計画実行することによって頭頸部がん終末期の症状、機能について多施設で前向きに研究を行い解明する事ができた。これまでに国内での頭頸部がん終末期の前向き研究は行われておらず、今回の結果を基に新たな観察・介入研究の立案が可能となった。「頭頸部がん」の病名だけで療養の場所が制限される現状を改め、それぞれの患者の病態を適切に判断し診療内容や医療機関を選択することができれば患者および家族の負担のみならず、医療機関の負担を軽減する事ができる。可能な限り住み慣れた地域で、自分らしい暮らしを人生の最期まで続けることを目標とした地域包括ケアシステムに貢献でき、診療資源の有効活用に資する事ができる。本研究で得られた知見をもとに適切な頭頸部がん終末期ケアプランを策定および実施し効果を認めている。本研究によって地域における頭頸部がん終末期診療が向上した。

論文審査の結果の要旨

頭頸部がんの終末期に関する研究は少なく、頭頸部がんの緩和ケアに関する指針も確立されていない。症状の悪化と両立し、倫理的に問題がなく、安全な対処法を確立することは特に地域医療の現場において急務となっている。頭頸部専門病院以外では頭頸部がん終末期の診療に苦慮する事も多い。その理由としては、頭頸部がん罹患者が全がん患者数に対して占める割合が低いこと、頭頸部には多くの原発部位があること、とりわけ終末期患者においては気道・食道形態の解剖学的特殊性に起因する特有の症状が多岐にわたることが挙げられる。終末期の頭頸部がん患者が十分な診療と医療サービスを受けられていない現状が存在する。住み慣れた地域の中で残された時間を有意義に過ごせる支援を確立することが重要である。この研究においては、進行頭頸部がん患者の QOL を含めた実態・経過を、本邦における頭頸部がん治療の中心的役割を担う 11 施設に於いて調査検討（前向き観察研究）し、系統だった対処方法を確立することで、出来るだけ患者の苦痛を軽減した終末期を迎えられる体制づくりを目指し、一般診療科においても対処可能なリスト作りを行うことが目的である。方法は、進行頭頸部がん 72 例を対象とし、評価検討項目

は、Global health status、気道の形態、気道確保の要否、発声の可否、気道分泌の程度、栄養経路、頭頸部の浮腫、腫瘍自壊および出血などであった。その結果、入院期間中には QOL の変化は認められず、入院時に気管孔での呼吸が 44%、喉頭発声は 56% で可能であり、入院中に気道確保を要した症例はなく、地域の一般診療科においても受け入れに支障ない症例が多数あることが判明した。また、栄養経路は胃瘻造設の患者で入院期間が短く、全身状態悪化まで在宅での療養が可能で、胃瘻造設の意義が高いことが示唆された。一方、頭頸部病変からの致死性出血が 6.9% であり、少数ながら頭頸部がん専門施設での治療を要する症例があることが判明した。

本研究は、進行頭頸部がん患者に於いて終末期の入院期間中に QOL の急激な悪化は生じないことが判明し、適切な医療情報を発信する事により地域の医療機関でも多くの症例に於いて頭頸部がん終末期診療が可能であると認識され、地域医療の発展とその地域の頭頸部がん患者の QOL 向上が見込めることを示唆したものである。大変興味深く、本学の理念である地域医療を支える中心的役割を担う医療人の育成と、地域医療の発展に極めて有用であり、その価値は高く評価されるものである。ゆえに、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。

試問の結果の要旨

研究目的：

日本における年間の頭頸部がん罹患患者は、2012年の時点で2万9200人と推定されている。年間死亡者数は9209人であり、これはがんによる全死亡患者数の約3%に相当する。しかしながら、頭頸部がん患者の診療やケアの手法は整っていない。しかも、頭頸部がんという診断名だけで、診療に躊躇してしまう医療機関が多いのが現状である。その原因として、頭頸部がん罹患患者が全がん患者数に対して占める割合が低いこと、頭頸部には多くの原発部位があること、さらに終末期患者においては気道・食道形態の解剖学的特殊性に起因する特有の症状が多岐にわたること（たとえば、喉頭を摘出した場合や気管切開のために発声が出来ない、口腔・咽頭への治療のために経口摂取が困難になる、自壊した腫瘍が放つ異臭、頸動脈などの破綻による急激かつ大量出血など）、が挙げられる。頭頸部において病変が進行し、呼吸不全や意識低下を起こしていても、他の重要な臓器の機能は保たれている場合が多い。したがって予後予測が困難である。だが上述の理由の通り、それら症状に対する対処方法は整備されておらず、国内での横断的調査も行われていない。適切な指針が作成され、頭頸部がん専門科を有していない病院での診療の可能性を広げる事ができれば、患者は終末期の時間を自宅もしくは自宅近くでの医療施設で過ごす事が多くなると期待される。

研究方法：

頭頸部がん終末期患者の症状と機能を明らかにするため、国内頭頸部がん治療専門11施設で、前向き観察研究を行った。調査項目は、自己記入式QOL評価、気道の形態、気道確保の要否、発声の可否、気道分泌の程度、栄養経路、頭頸部の浮腫、腫瘍自壊および出血などであった。

研究結果：

2011年1月から2013年の10月までに100名の患者を登録し、72名の患者を死亡まで観察できた。入院期間中にQOL スコアの変化は認められなかった。32 例(44.4%)が経鼻経口呼吸ではなく、

気管孔で呼吸をしていた。喉頭発声は40例(55.6%)で可能であった。入院期間中に呼吸経路に変化はなかった。カフ付カニューレは15例(20.8%)で必要であった。口腔癌、下咽頭癌、喉頭癌および頸部リンパ節を認める患者群でカフ付カニューレが高率に必要であった。気道分泌は気管切開をおかれた患者のほうが永久気管孔を持つ患者よりも多かった

が、呼吸困難感は2群間で差を認めなかった。登録から、死亡直前まで半数以上で経腸栄養可能であった。経口摂取は登録時には22名(30.6%)で可能であったが、死亡直前では17名(23.6%)のみ可能であった。胃瘻が造設されている患者の入院期間中央値は経鼻胃管で栄養されている患者の入院期間中央値よりも有意に短かった。頭頸部病変からの出血は、5名(6.9%)で死亡もしくは血圧低下まで止血し得ない致死的な出血を認めた。

考察および結論：

入院中の呼吸状態などのQOLスコアに変化はなかったが、これは適切な入院管理が奏効したと考えられた。今後も長期的な観察が必要である。栄養管理としては、胃瘻造設が有用であった。これは、頭頸部がん終末期でも腹部消化管機能が維持されるためと考えられた。

頭頸部がん診療専門的施設での管理が必要と思われる致死的な頭頸部出血が約7%みとめられたが、多くの症例では一般診療科での管理が可能で有る。そのためには、適切な適応症例の診断と、丁寧な診療情報の提供が必要であると考えられた。

本研究で得られた知見をもとに適切な頭頸部がん終末期ケアを策定および実施しその効果を認めている。本研究によって地域における頭頸部がん終末期医療が向上した。

審査委員からの質疑：

- 1) 対象症例は全例 BSC で、緩和照射を受けた症例などは含まれませんでしたか。
- 2) QOL の評価として、今回用いた方法は差がでにくいと思われるが、他の方法は検討しませんでしたか。
- 3) 入院となった原因はどのようなことでしたか。
- 4) 呼吸の問題は、呼吸困難か、呼吸困難感でしたか。
- 5) 調査した施設間で、入院期間に差はありましたか。
- 6) 栄養管理は、胃瘻ではなく経管栄養でも長期管理は可能ではないですか。

申請者からの応答と審査員の評価：

- 1) 応答：対象症例は、全例 BSC で、緩和照射を受けた症例は含まれません。

審査員からの評価：緩和照射は QOL や機能に大きく影響を及ぼす可能性があり、今回の研究から除外したことは妥当である。

- 2) 応答：今回は、EORTC-QLQ-C15-PAL による、Global health status の評価を用いました。文献の上からも進行癌患者の予後を予測するために有用とされているためです。

審査員からの評価：今回用いた評価方法はがん終末期の QOL 評価方法として適切と考えられるが、今後研究を進めるにあたり、精神面でのより詳細な評価等、他の方法も検討することが望ましい。

- 3) 応答：今回は、入院に至る原因については調査していません。今後の課題としたいと思います。

審査員からの評価：遠隔転移については、特に最も多かった肺が 32 例あったため、今後はその影響も調べるのが望ましい。

4) 応答：今回の研究結果では呼吸困難はなく、呼吸困難感でした。

審査員からの評価：対象とした医療機関では入院まで適切な呼吸管理がなされていたと思われ、妥当な結果と考えられる。

5) 応答：入院期間に有意な差はありませんでした。

審査員からの評価：対象とした医療機関では適切な入院管理がなされていたと思われ、妥当な結果と考えられる。

6) 頭頸部がんの終末期では咽喉頭部に病変や機能障害が生じていることが多く、長期的に経鼻胃管を留置することは困難と考えます。

審査員からの評価：機能に障害が少ない消化管を長期に使うためにも、病変の進行により交換困難になる可能性がある経鼻胃管にこだわるよりも、早期に胃瘻を増設することが望ましいと考えられ、胃瘻造設は適切な選択である。

試問結果：

審査委員の質問に対し、不足無く適正に回答が得られた。今回の前向き観察研究の結果に加え、今後頭頸部がん終末期患者の診療に関するデータを蓄積し、診療ガイドラインの策定に向け頭頸部癌学会と協議中であることなど、今後さらなる発展が期待できる貴重な研究であること、申請者の積極的な姿勢が評価できた。このため、審査委員の合議により試問は合格と判定した。