

1

総論

- CQ1-1** 高齢口腔がん患者に対する治療の目的は何か？
- CQ1-2** 認知症の疑いがある高齢口腔がん患者に対する治療の意思決定能力の把握とその対応をどうするか？
- CQ1-3** 高齢口腔がん患者のQOLは、どのように評価するべきか？
- CQ1-4** 高齢口腔がん患者の治療前評価に高齢者機能評価は有用か？
- CQ1-5** 高齢口腔がん患者に対して標準治療は可能か？
- CQ1-6** 高齢口腔がん患者の予後を規定する因子は？

1 総論

総論では、高齢口腔がん患者の治療目的、高齢者機能評価、治療方針の決定、QOL評価、予後因子など、最重要課題について検討した。これらの課題は、口腔がんに限らず、全ての高齢者ががん治療に共通する問題でもある。現存のガイドラインに記載される標準治療は、主としてfitな高齢者を対象とした臨床試験に基づいたものであり、多くのunfitな高齢者に対して推奨できる治療は明らかではない。また、暦年齢では測れない、個体差の大きな身体的、精神的機能、社会的背景などをいかに評価し、どのように治療目的を設定し、治療法選択の意思決定を行っていくか、指針となるものは少ない。

高齢口腔がん患者に特有の問題は、オーラルフレイルを背景にもつ高齢者にとって、病状進行や治療が、さらなる口腔機能低下を招くリスクがあることである。口腔機能の低下は、全身のフレイルを招き、生命予後を悪化させるのみならず、著しいQOLの低下を招くことがある。この点で、他領域のがん治療に比べても、口腔がん治療が高齢者がん患者へ及ぼすインパクトは大きいと考えられる。

口腔がんに関する報告はまだ少ないものの、これから研究、解決すべき具体的な課題を明らかにするためにも、口腔に関するエビデンスをハンドサーチにより積極的に加えた。さらに、高齢者口腔がん治療を考えることが、結果として、非高齢者の口腔がん治療をも、遺漏のないものとするこ

とが期待される。

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

CQ

1-1

高齢口腔がん患者に対する治療の目的は何か？

A

高齢者は平均余命が短く、がん治療による不利益が大きいことがあるため、治療の目的は非高齢者とは異なることがある。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

厚生労働省は、2021年の日本人の平均寿命を男性81.47年、女性87.57年、平均寿命と健康寿命との差（不健康期間）を、男性8.79年、女性12.19年と報告している^{1,2)}。この不健康期間の短縮は高齢者医療最大の目標であるにもかかわらず、この20年間で縮まっていない³⁾。がん医療においては、高齢者は非高齢者に比べて、がん治療の最大の利益である平均余命が短く、がん治療による毒性や機能低下などの不利益が大きいため、治療の目的は非高齢者と異なる可能性がある⁴⁾。

NCCN高齢者がん診療ガイドライン（2023）⁵⁾では、がんの生物学的特性および治療に対する反応は、高齢患者では若年患者と異なることがあり、加齢に伴う心理学的および心理社会的な変化も、高齢者がん治療に対する忍容性に影響を及ぼす可能性があるとしている。そして、高齢であることのみを、QOLを改善しうる、または生存利益につながりうる治療を除外する基準とすべきではなく、共有意思決定支援のもと、がん治療と患者の希望・価値観との整合性があると判断されて、初めて術前評価（GA）に進むことが示されている。

Akishitaら⁶⁾は、がんに限らない本邦の高齢者医療について、8,000人以上の医療提供者と9,000人以上の医療受給者にアンケートを行い、すべての医療提供者が「QOLの向上」を最も重要視していたのに対し、医療受給者では、「効果的な治療」「身体機能の改善」「介護者の負担軽減」の優先順位が高く、「QOLの向上」はあまり重要でないとされ、すべてのグループで「死亡率の低下」の優先度が最も低く、次いで「施設介護の回避」であったと報告している。Wintonら⁷⁾は、頭頸部がん患者が望む優先順位は、治療、次いで生存、嚥下の順であったが、高齢になると生存の優先順位が下がることから、年齢による治療の優先順位を検討する必要があるとしている。一方、Barrettら⁸⁾は、高齢口腔がん患者では、手術単独または緩和的治療が選択されることが多く、早期および進行がんのいずれでも、集学的治療を受ける可能性が低いが、すべての年齢において、進行がん患者では手術と補助療法により5年生存率が改善していたと報告している。Moyeら⁹⁾も、70歳以上の高齢者頭頸部がん患者の平均余命は、ステージI-IIで約5年、ステージIII-IVでは2年未満で、集学的治療を受けたIII-IV期の高齢患者の5年生存率は、同様の治療を受けたIII-IV期の非高齢患者と同程度であったが、単独治療を受けた高齢患者のIII-IV期患者の生存率は極めて低

く、高齢者においても集学的治療が有効であるとしている。

生存期間以外の高齢者がん診療のアウトカムとしては、がん治療に伴う有害事象、治療中止割合、要介護に至るまでの生存期間（健康寿命）、QOL、質調整生存率（Quality-adjusted Life Year：QALY）などが挙げられる。JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）高齢者研究委員会は、高齢者がん治療の効果判定として、全生存期間などの他に、身体機能、認知機能などをエンドポイントに含めることを推奨している¹⁰⁾。また、栗田¹¹⁾、Yamadaら¹²⁾は高齢者口腔がん治療のアウトカムとして、健康余命：自立期間（self-reliance survival time）が重要な指標となる可能性を報告している。

● 参考文献

- 1) 厚生労働省 令和3年簡易生命表の概況。
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life21/index.html>
- 2) 厚生労働省 eヘルスネット健康寿命
<https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/hale/h-01-002.html>
- 3) 山本寛：高齢者に対する適切ながん医療～高齢者総合機能評価の活用～。日口外誌 67：2-7, 2021.
- 4) 高齢者がん診療ガイドライン作成委員会, 「高齢者がん診療ガイドライン策定とその普及のための研究」研究班：高齢者がん診療ガイドライン 2022年版。 http://www.chotsg.com/saekigroup/goggles_cpg_2022.pdf
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Older Adult Oncology. Version 1.2023 — February 14, 2023
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf
- 6) Akishita M, Ishii S, et al. : Priorities of health care outcomes for the elderly. JAMDA 14 : 479-484, 2013.
- 7) Windon MJ, Souza GD, et al. : Priorities, concerns, and regret among patients with head and neck cancer. Cancer 15 : 1281-1289, 2019
- 8) Barrett TF, Mazul AI, et al. : The role of age in treatment decisions for oral cavity squamous cell carcinoma : Analysis of the National Cancer Database. Oral Oncology 118 : 105330, 2021.
- 9) Moye VA, Chandreamouleeswaran S, et al. : Elderly patients with squamous cell carcinoma of the head and neck and benefit of multimodality therapy. The Oncologist 20 : 159-165, 2015.
- 10) JCOG 高齢者研究委員会. 高齢者研究 http://www.jcog.jp/basic/policy/A_020_0010_39.pdf
- 11) 栗田浩：高齢者口腔癌治療の実際と今後の方向性－口腔癌治療を健康余命の面から考える－。口腔腫瘍 29 : 189-195, 2017.
- 12) Yamada S, Kurita H, et al. : Healthy life expectancy of oral squamous cell carcinoma patients aged 75 years and older. Oral Oncology 64 : 22-26, 2017.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

CQ
1-2

認知症の疑いがある高齢口腔がん患者に対する治療の意思決定能力の把握とその対応をどうするか？

A 認知機能障害の疑いのある高齢口腔がん患者に対しては、術前にG8に加えてMini-CogやMMSEによる認知機能評価を行うことで身体的・精神的・社会的な評価を行い、介護者を含めた共有意思決定（Shared decision making：SDM）によって治療方針を検討することが望ましい。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

高齢者機能評価（Geriatric assessment：GA）のスクリーニングツールとしてはGeriatric8（G8）が広く使用されている¹⁾。G8には、認知機能の評価が1項目しか含まれておらず、認知症の疑いがある高齢口腔がん患者に対してはG8だけでは不十分と考えられる。また、認知機能は同年代でも個人差が大きい²⁾ため、欧州癌研究機関（EORTC）の臨床研究においても複数のツールを組み合わせて評価を行うことが推奨されている³⁾。

認知機能評価には多くのツールがあるが、Mini-Cog（Mini-cognitive assessment instrument）とMMSE（Mini-Mental State Examination）が最も一般的に使用されている。JCOGでの高齢者研究における認知症スクリーニングでは、より簡便な方法であるMini-Cogが推奨（Level-2）されており、MMSEは医療者および患者に心的、時間的負担を与えることから特性に合わせて選択する（Level-3）ことが推奨されている（CQ5図X参照⁴⁾）。Mini-Cogは、三つの単語の復唱と想起、時計の文字盤と針の描画により、2～3分で認知症の可能性を簡易的に調べることができる。5点満点で評価し、2点以下は認知症の疑いがあるとされる。また、Mini-CogをMMSEおよびCASI（Cognitive Abilities Screening Instrument）と比較した文献では、Mini-Cogは言語的および教育的な影響を受けにくいいため、スコアリング修正の必要がなく、簡便さに加えて管理の容易さからも高齢者認知機能評価として有用とされている⁵⁾。術前のMini-Cog評価は、術後せん妄と有意に関連していた⁶⁻⁸⁾。

がんの治療過程において意思決定が求められる場面は多いが、認知障害のある高齢がん患者では意思決定が困難となることがある。その場合、医療者、患者、介護者の間で治療の選択肢と患者の背景・嗜好・価値観を反映させた共有意思決定（Shared decision making：SDM）を行うことが重要となる。患者をよく理解し、患者が信頼している介護者（家族等）によるサポートは、意思決定の一助になり、SDMの理想と人権を遵守するために重要となる^{9,10)}。しかし、介助者のサポート

が得られない重度の認知障害の患者は、SDMが難しくなり、治療内容の変更（治療強度の低下など）が必要になる¹¹⁾。

口腔機能低下によっても認知機能低下のリスクが上昇する¹²⁾。特に、口腔がんでは、疼痛や術後の咀嚼・嚥下障害から口腔機能低下が生じやすい^{13,14)}。

以上から、認知障害の疑いのある高齢口腔がん患者に対しては、G8に加えてMini-CogやMMSEによる認知機能評価を術前に行うことで身体的・精神的・社会的な評価を行い、介護者を含めた共有意思決定（Shared decision making：SDM）によって治療方針を検討することが望ましい。

● 参考文献

- 1) Bellera CA, Rainfray M, et al. : Screening older cancer patients : first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann Oncol 23 (8) : 2166-2172, 2012.
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Older Adult Oncology, version1. 2021-May 24. 2021.
- 3) Pallis AG, Ring A, et al. : European Organisation for Research and Treatment of Cancer Elderly Task Force. EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. Ann Oncol 22 : 1922-1926, 2011.
- 4) Mizutani T, Nakamura K, et al. : Geriatric Research Policy : Japan Clinical Oncology Group (JCOG) policy. Jpn J Clin Oncol 49 : 901-910, 2019.
- 5) Borson S, Scanlan J, et al. : The Mini-Cog : a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. Int J Geriatr Psychiatry 15 : 1021-1027, 2000.
- 6) Yajima S, Nakanishi Y, et al. : The Mini-Cog : A simple screening tool for cognitive impairment useful in predicting the risk of delirium after major urological cancer surgery. Geriatr Gerontol Int 22 : 319-324, 2022.
- 7) Tiwary N, Treggiari MM, et al. : Agreement Between the Mini-Cog in the Preoperative Clinic and on the Day of Surgery and Association with Postanesthesia Care Unit Delirium : A Cohort Study of Cognitive Screening in Older Adults. Anesth Analg 132 : 1112-1119, 2021.
- 8) Alagiakrishnan K, Marrie T, et al. : Simple cognitive testing (Mini-Cog) predicts in-hospital delirium in the elderly. J Am Geriatr Soc 55 : 314-6, 2007.
- 9) Kashaf MS, McGill E : Does Shared Decision Making in Cancer Treatment Improve Quality of Life? A Systematic Literature Review. Med Decis Making 35 : 1037-1048, 2015.
- 10) Rostoft S, van den Bos F, et al. : Shared decision-making in older patients with cancer - What does the patient want? J Geriatr Oncol 12 : 339-342, 2021.
- 11) 長田理 : 【術後認知機能障害】患者本人・家族にどう説明するか 術後認知機能障害に関する具体的な説明と対策. LiSA 25 : 72-75, 2018.
- 12) Yamamoto T, Kondo K, et al. : Association between self-reported dental health status and onset of dementia : a 4-year prospective cohort study of older Japanese adults from the Aichi Gerontological Evaluation Study (AGES) Project. Psychosom Med 74 : 241-248, 2012.
- 13) Connelly ST, Schmidt BL : Evaluation of pain in patients with oral squamous cell carcinoma. J Pain 5 : 505-510, 2004.
- 14) 藤本保志 : 【摂食嚥下障害リハビリテーション ABC】頭頸部がん 病態に応じたリハビリテーション. Med Reha 212 : 217-223, 2017.

CQ
1-3

高齢口腔がん患者のQOLは、どのように評価すべきか？

A

高齢口腔がん患者の治療のアウトカム指標の一つとして、PRO/QOL評価を行うことが推奨されるが、目的にあわせた適切なQOL尺度を選択することが望ましい。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

高齢者がん診療においては、医療者の解釈を介さない患者の主観的評価によるPRO（Patient Reported Outcome）をアウトカムの一つに含めることが望ましいとされており、その一つにPRO/QOLがある¹⁾。

口腔がんを含む頭頸部がん患者に対するPRO/QOL評価については多数の報告がある。包括的尺度としてSF-36, SF-12, EQ-5D, がん患者を対象とした疾患特異的尺度としてQLQ-C30, FACT-G, PRO-CTCAE, さらに頭頸部がん患者を対象としたUW-QOL, EORTC-QLQ-H&N35/43, FACT-H&Nなどが報告されている²⁾。しかし、口腔がん患者に特化した共通尺度はなく、頭頸部がん準じたQOL尺度を用いた報告が多い²⁻⁹⁾。海外で開発されたQOL尺度は、日本語版が作成されているものもあるが、翻訳妥当性の検証が必要であり（UW-QOLは日本語版が複数あり翻訳妥当性の十分な検証がなされていない）、使用にあたっては尺度使用登録申請を要するものがある。またスマートフォンやタブレット端末などを利用して電子的に患者が直接報告できるe-PRO（electronic Patient Reported Outcome）も推奨されている。

高齢者頭頸部がん患者のQOL報告は、Bozecら³⁾は遊離組織移植再建を行った70歳以上の高齢者口腔咽頭がん患者64名（口腔がん48例）のQOL（EORTC QLQ-C30, H&N35, ELD14）、不安・抑うつ（HADS）、懸念（the Patient Concern Inventory）、高齢者スクリーニング（Geriatric 8：G8）の評価を行い、脆弱（G8：<15）、不安・抑うつ（HADS>15）では有意にQOLが低下したと報告している。また、高齢者と非高齢者のQOLを比較した報告では、Aokiら⁴⁾は、根治治療を行った日本人口腔がん患者（172例）のQOL（FACT-H&N）を、75歳以上と75歳未満で比較し、高齢口腔がん患者の術後6カ月のQOLが非高齢者に比べて有意に低かったと報告している。しかし、高齢患者は、認知機能の低下に伴い、QOL/PROが困難であったり、データの信頼性が低いことも指摘している。Vriesら⁵⁾も、口腔がん74例を含む288例の頭頸部がん患者を対象とした高齢者機能スクリーニング（the Groningen Frailty Indicator, G8）と術後QOL（EORTIC QLQ-C30）は、フレイルな高齢者では術後QOLが非高齢者に比べて有意に低下したと報告してい

る。一方, Schroefferら⁶⁾, Derksら⁷⁾は頭頸部がん(口腔がんを含む)の高齢者(70歳以上)と非高齢者(45~60歳)で, QOL(EORTC QLQ-C30, H&N)に有意差はなかったと報告しており, Segnaら⁸⁾も口腔がんの遊離組織移植再建症例を70歳以上と70歳未満で比較し, QOL(SF-36)に有意差は認めなかったと報告している。また, Dimovskaら⁹⁾は, 80歳以上の頭頸部がん再建患者における術後生存期間とQOL評価を行い, 併存疾患がある群とない群で5年生存率に差は見られたが, QOL評価項目においては病期進行度や皮弁の種類において有意差は認めなかったとしている。さらに, McDowellら²⁾は, 高齢者頭頸部がんのHR-QOL, 心理社会的問題, 潜在的欲求に関する報告215編についてのナラティブレビューで, 根治治療が可能である元気な高齢者は, 若年者に比べて, 高いQOL, 心理社会的アウトカムの回復力を示す傾向があったとしている。

口腔関連QOLでは, EORTC QLQ-OH 17¹⁰⁾(現在は15)は, がん患者の口腔衛生など口腔関連のQOL尺度で, QLQ-C30に対する補助モジュールである。また, 頭頸部がん放射線治療患者に対してGeriatric/General Oral Health Assessment Index(GOHAI)を用いた口腔関連QOLの長期推移の報告¹¹⁾, 歯科衛生分野で開発されたOral Health-related Quality of Life instrument(OHRQL)の口腔がん患者への適応を検討した報告¹²⁾がある。口腔関連QOLの低下が大きいと予想される高齢者口腔がん患者では, こうした口腔関連QOL尺度を含めたPRO/QOL評価の検討も望まれる。

elderly : Factors associated with long-term quality of life, patient, needs and concerns. a GETTEC cross-sectional study. Surg Oncol 35 : 81-88, 2020.

- 4) Aoki T, Ota Y, et al : Quality of life of Japanese elderly oral cancer patients during the perioperative period. Int J Oral Maxillofac Surg 50 : 1138-1146, 2021.
- 5) Vries JD, Bras L, et al : Frailty is associated with decline in health-related quality of life of patients treated for head and neck cancer. Oral Oncology 111 : 105020, 2020.
- 6) Schroeffer MPVD, Derks W, et al : The effect of age on survival and quality of life in elderly head and neck cancer patients : a long-term prospective study. Eur Arch Otorhinolaryngol 264 : 415-422, 2007.
- 7) Derks W, Leeuw DJR, et al : Elderly patients with head and neck cancer : short-term effects of surgical treatment on quality of life. Clin Otolaryngol Allied Sci 28 : 399-405, 2003.
- 8) Segna E, Bolzoni AR, et al : Impact of reconstructive microsurgery on patients with Cancer of the head and neck : a prospective study of quality of life, particularly in older patients. Br J Oral Maxillofac Surg 569 : 830-834, 2018.
- 9) Dimovska EO, Clibbon JJ, et al : Microsurgical reconstructions for head and neck cancers in elderly aged >80 years : an analysis of surgical outcomes and quality of life. Ann Surg Oncol 23 : 1684-1692, 2016.
- 10) Hjermstad, MJ, Bergenmar M, et al : The EORTC QOL-OH17 : a supplementary module to the EORTC QLQ-C30 for assessment of oral health and quality of life in cancer patients. Eur J Cancer 48 : 2203-2211, 2012.
- 11) 神宮啓一, 高橋紀善, 他 : 頭頸部がんに対する根治放射線治療後の口腔関連QOL長期推移. 頭頸部癌 47 : 290-294, 2021.
- 12) 松田悠平, 三田未咲, 他 : 口腔関連QOL尺度(OHRQL)の口腔癌患者への適応に関する予備的検討. 日衛学誌 12 : 47-55, 2017.

1

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト(初校)

健康関連 QOL
HR-QOL : Health-Related Quality of Life Instruments

- 1) 包括的尺度
Short Form Health Surveys(SF-36,SF-12)
EuroQol modules(EQ-5D)
- 2) 疾患特異的尺度(悪性腫瘍)
EORTC quality of life core questionnaire(QLQ-C30)
Functional Assessment of Cancer Therapy-General(FACT-G)
PRO-CTCAE
- 3) 疾患特異的尺度(頭頸部がん)
University of Washington Quality of Life Questionnaire(UW-QOL)
EORTC quality of life Questionnaire Head and Neck Module(EORTC-QLQ-H&N35/43)
Functional Assessment of Cancer Therapy Head and Neck(FACT-H&N)
FACT-G and an additional HNC concerns module

● 参考文献

- 1) Japan Clinical Oncology Group : PRO/QOL 研究.
<http://www.jcog.jp/basic/org/committee/proqol.html>
改定日 2020年5月26日. 2023年1月30日アクセス
- 2) McDowell L, Rischin D, et al : Health-related quality of life, psychosocial distress and unmet needs in older patients with head and neck cancer. Front Oncol 15 : 12 : 834068, 2022.
- 3) Bozec A, Majoufre C, et al : Oral and oropharyngeal cancer surgery with free-flap reconstruction in the

CQ
1-4

高齢口腔がん患者の治療前評価に高齢者機能評価は有用か？

A 高齢者機能評価は重要であるが汎用性に課題が残る。G8をはじめとする簡易スクリーニングツールは予後や術後合併症の予測に有用である。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

高齢者は、加齢により身体機能・臓器機能・認知機能の低下や、併存症、多剤内服、老年症候群など、生活機能の低下につながる多様な背景を抱えている。高齢者の癌治療を行う上で標準治療が可能か、治療強度の選択、予後予測などに対し治療前的高齢者機能評価が重要視されている。

高齢者機能評価（geriatric assessment：GA）は、患者の身体的、精神的、社会的機能を、多面的かつ客観的に評価し、適切な医療を行うための評価ツールである。そのため、高齢がん患者において治療に耐える能力に懸念がある場合はGAを行うことが推奨されている¹⁻³⁾。GAを行うことで、①通常の診療では特定されない問題の把握、②有害転帰の予測、③予後予測につながることを期待され、リスクに応じて介入を考慮することが可能である。GAは、口腔がんを含む頭頸部がん患者の治療前の脆弱性の評価として用いられており、緊急入院の予測や90日以内死亡、また術後合併症の予測につながるため有用である⁴⁻⁷⁾。

2022年発行の「高齢者がん診療ガイドライン2022年版」によると、高齢者がん患者の薬物療法に対するGAを行い、その結果と推奨する介入を主治医に提示することで有意に化学療法の有害事象を軽減させ（治療開始時の化学療法の用量調整は、GA介入群で多く行われていた）、健康関連QOLを改善もしくは維持させる傾向にあるとしており、高齢がん患者に対する治療（薬物療法）に際してGAを行うことを弱く推奨できるとしている⁸⁾。しかし、GAを行うためには、おおよそ1時間を要する²⁾。そのため、患者・医療者双方において評価の実施に伴う負担が大きく、またGAを行なえない施設もあるため、全ての高齢口腔がん患者にGAを行うことは容易ではない。そこで、G8⁹⁾、VES13^{10,11)}、fTRST¹²⁾など簡便なスクリーニングツールが考案され、評価結果が治療後のQOLや機能低下に関連していると報告されている¹¹⁾。高齢がん患者を対象としSOAP2と比較しG8は有用性であったと報告されている¹³⁾。65歳以上の頭頸部癌患者では、G8で評価された脆弱性が、30日以内の死亡、術後合併症、入院期間、治療の完遂率、予後と相関すると報告されている¹⁴⁻²⁰⁾。本邦では、高齢頭頸部がん患者に対し、G8がfTRASTよりも予後予測のスクリーニングツールとして有用であるという報告や^{17,18)}、化学放射線治療を受けた頭頸部がん患者において、G8

の方がVES13よりもGAのスクリーニングとして有用であるという報告がある⁶⁾。口腔がんのみに焦点をあてた他施設共同研究で、G8は全生存率、疾患特異的生存率で独立した予後因子であると報告されている²¹⁾。また、サルコペニアは、口腔がんにおいて予後や術後合併症の予測因子として重要視されており、60歳以上の頭頸部がん患者において、G8とサルコペニアが相関していると報告されている²²⁾。その他のツールを含め、JCOG高齢者研究委員会の推薦する高齢者スクリーニング、機能評価ツールを表に示す（表）。

以上よりG8によりスクリーニングされた高齢口腔がん患者において、さらに詳細なGAを行うことが重要と考える²³⁾。

近年、オーラルフレイルがフレイルと密接に関連していると報告されている。オーラルフレイルは、多数歯欠損、口腔運動能力の低下、咀嚼障害、嚥下障害などによる口腔環境の脆弱性によって定義される一連の症状で、最終的に、身体的精神的障害を引き起こすと考えられている²⁴⁾。オーラルフレイルによる栄養不全やサルコペニアなどを介して、全身のフレイルを呈することが示唆されている²²⁾。口腔がん治療によりオーラルフレイルが悪化することが報告されており^{25,26)}、術前にGAのみならず、オーラルフレイルの程度や回復見込みなどを十分考慮に入れて評価を行う必要性があると考ええる。

表 JCOG 高齢者研究委員会の推薦する高齢者スクリーニング、機能評価ツール

◆ LEVEL-1 (高齢者研究では必須)
▶ G-8
◆ LEVEL-2 (高齢者研究で実施を推奨)
▶ IADLs (身体機能) + CCI (合併症) + 居住状況 + MINI-COG (認知スクリーニング)
◆ LEVEL-3 (試験の特性にあわせて選択)
▶ ADLs (身体機能)、MNA (栄養)、MMSE (認知) GDS (気分)、多剤投与、社会との関わり、老年症候群 (転倒、せん妄、失禁、骨粗鬆症など)

参考文献

- Dotan E, Walter LC, et al. NCCN Guidelines® Insights : Older Adult Oncology, Version 1.2021. J Natl Compr Canc Netw 19 : 1006-1019, 2021.
- 日本サポーターケア学会. 高齢者がん医療 Q&A 総論. 2020.
- Dotan E, Walter LC, et al. : Older Adult Oncology. National Comprehensive Cancer Network : Version 2.2022 — July 12, 2022.
- Han SH, Cho D, et al. : Use of the comprehensive geriatric assessment for the prediction of postoperative complications in elderly patients with head and neck cancer. Head Neck 44 : 672-680, 2022.
- Ørum M, Gregersen M, et al. : Frailty status but not age predicts complications in elderly cancer patients : a follow-up study. Acta Oncol 57 : 1458-1466, 2018.
- Pottel L, Lycke M, et al. : Serial comprehensive geriatric assessment in elderly head and neck cancer patients undergoing curative radiotherapy identifies evolution of multidimensional health problems and is indicative of

- quality of life. Eur J Cancer Care (Engl) 23 : 401-412, 2014.
- 7) Chou WC, Chang PH, et al. : Clinical Significance of Vulnerability Assessment in Patients with Primary Head and Neck Cancer Undergoing Definitive Concurrent Chemoradiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 108 : 602-611, 2020.
 - 8) 高齢者がん診療ガイドライン作成委員会:「高齢者がん診療ガイドライン策定とその普及のための:研究」研究班:高齢者がん診療ガイドライン 2022年版. 2022.
 - 9) Soubeyran P, Bellera C, et al. : Screening for vulnerability in older cancer patients : the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. PLoS One 2014 ; 9 (12)
 - 10) Sternberg SA : The Vulnerable Elders Survey : a tool for identifying vulnerable older people in the community. J Am Geriatr Soc 51 : 139-40, 2003.
 - 11) Thomas CM, Sklar MC, et al. : Longitudinal Assessment of Frailty and Quality of Life in Patients Undergoing Head and Neck Surgery. Laryngoscope 131 : E2232-E2242, 2021.
 - 12) Kenis C, Decoster LV, et al. : Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. J Clin Oncol 32 : 19-26, 2014.
 - 13) Russo C, Giannotti C, et al. : Predictive values of two frailty screening tools in older patients with solid cancer : a comparison of SAOP2 and G8. Oncotarget 9 : 35056-35068, 2018.
 - 14) Ishii R, Ogawa T, et al. : Use of the Geriatric-8 screening tool to predict prognosis and complications in older adults with head and neck cancer : A prospective, observational study. J Geriatr Oncol 12 : 1039-1043, 2021.
 - 15) Neve M, Jameson MB, et al. : Impact of geriatric assessment on the management of older adults with head and neck cancer : A pilot study. J Geriatr Oncol 7 : 457-462, 2016.
 - 16) Pottel L, Lycke M, et al. : G-8 indicates overall and quality-adjusted survival in older head and neck cancer patients treated with curative radiochemotherapy. BMC Cancer 15 : 875, 2015.
 - 17) 上田哲平, 有伴宏, 他 : 高齢者頭頸部癌の予後診断における高齢者機能評価スクリーニングツールの有用性. 頭頸部癌雑誌 47 : 376-381, 2021.
 - 18) 石井亮, 小川武則, 他 : 頭頸部癌における高齢者機能評価スクリーニングツールの有用性. 頭頸部外科 28 : 55-61, 2018.
 - 19) Nakayama Y, Ohkoshi A, et al. : The geriatric-8 screening tool for predicting complications in older adults after surgery for locally advanced head and neck cancer with free flap reconstruction. Eur Arch Otorhinolaryngol 279 : 2565-2571, 2022.
 - 20) Bras L, de Vries J, et al. : Frailty and restrictions in geriatric domains are associated with surgical complications but not with radiation-induced acute toxicity in head and neck cancer patients : A prospective study. Oral Oncol 118 : 105329, 2021.
 - 21) Yamada SI, Hasegawa T, et al. : Clinical significance of the G8 screening tool in elderly patients with oral squamous cell carcinoma. Clin Oral Investig 24 : 1953-1961, 2020.
 - 22) Meerkerk CDA, Chargin N, et al. : Sarcopenia measured with handgrip strength and skeletal muscle mass to assess frailty in older patients with head and neck cancer. J Geriatr Oncol 12 : 434-440, 2021.
 - 23) Mohile SG, Dale W, et al. : Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy : ASCO Guideline for Geriatric Oncology. J Clin Oncol 36 : 2326-2347, 2018.
 - 24) Iwasaki M, Watanabe Y, et al. : Oral frailty and gait performance in community-dwelling older adults : findings from the Takashimadaira study. J Prosthodont Res 65 : 467-473, 2021.
 - 25) Matsuda Y, Okui T, et al. : Oral Dysfunction in Patients with Oral Cancer Could Occur Before Treatment and Require Early Nutritional Improvement : A Cross-Sectional Study. Dysphagia. Oct 15 2022
 - 26) Matsuda Y, Okui T, et al. : Postoperative oral dysfunction following oral cancer resection and reconstruction : A preliminary cross-sectional study. Oral Oncol 121 : 105468, 2021.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト(初校)

CQ
1-5

高齢口腔がん患者に対して標準治療は可能か？

1

A

高齢者総合機能評価 (GA) など、高齢者の脆弱性を考慮した評価を行い、可能であれば積極的に標準治療を検討する。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

高齢がん患者は、①「寿命」②「併存疾患 (comorbidity)」③「多剤を服用 (polypharmacy)」④「生理学的身体機能の低下 (老化現象), 脆弱性」⑤「認知機能の低下」⑥「経済的問題」⑦「個体差」などの特徴が挙げられる¹⁾。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでは、「高齢者のがん治療」が記載されているが²⁾、本邦では、癌種ごとに高齢者への診療に関する報告が多数あるものの、診療ガイドラインは整備されていない。高齢者に対して、若年者と同様の標準治療を、画一的に適用することに対して統一した見解は得られていない。これまでの高齢者のがん治療においては、標準治療を軸に治療方針を検討し、併存疾患や機能低下を考え、治療強度を減弱させるという対応が一般的であった³⁾。しかし、高齢者の身体・認知機能は個体差が大きいため、個々の状況を考慮して治療する必要がある。JCOG (Japan Clinical Oncology Group) は、2016年に高齢者がん治療を対象とする臨床研究の指針である「高齢者研究ポリシー」を策定した。その中で、患者集団を“fit”な高齢者 (元気で非高齢者と同じ治療を受けることができる状態) と“unfit”な高齢者 (非高齢者と同じ標準治療を受けることができない状態) にわけ、さらに“unfit”な高齢者を“vulnerable” (元気な非高齢者と同じ標準治療を受けることはできないが、何らかの治療は受けることができる状態) と“frail” (積極的な治療の適応にはならず、ベストサポータティブケアや緩和医療が治療の対象) に区分している。JCOGの高齢者研究の主な対象はvulnerableな集団と規定し、エンドポイントの設定は全生存期間のほかに、身体機能や認知機能を考慮することを推奨している⁴⁾。高齢口腔がん患者の治療に関して、これまでも年齢、身体機能、栄養状態、認知状態など様々な観点から報告されている⁵⁻⁸⁾。特に暦年齢による評価が多く、80歳以上の口腔がん患者を対象にした症例対象研究では、簡易的GAであるG8が、治療適応の決定や合併症予測に有用と報告とされている⁹⁾。標準治療を行った群と年齢に応じた治療を行った群では、OS, DSSに有意差は認めなかったとするもの¹⁰⁾がある。単施設で治療がなされた60歳以上の進行頭頸部がん患者355名をレトロスペクティブに検討した報告では、OSの中央値は標準治療群が非標準治療群と比べ有意に長かった (42.0カ月 vs 16.0カ月, P<0.001)¹¹⁾。70歳以上の局所進行頭頸部癌患者と、若年患者の治療方法を比較した報告がある¹²⁾。この報告では、50~59歳群、60

～69歳群，≥70歳の3群にわけて解析を行い，70歳以上の患者は，術後のPSや合併症の発生が，50～69歳群と同様であったにも関わらず，低侵襲な治療が選択される割合が高かった。しかし併用される化学療法のレジメンは様々であり，70歳以上の患者群に対する標準治療は確立されていない。また，高齢頭頸部がん患者を対象とした根治的治療と緩和的治療の非ランダム化比較試験では，根治的治療群の方がより生存率が良好であった¹³⁾。高齢者の脆弱性を考慮した口腔がん診療が確立され，個体ごとに最適な治療が行われることが望まれる。

● 参考文献

- 1) 日本がんサポートケア学会：高齢者がん医療 Q&A 臓器別編．金原出版，2022.
- 2) NCCN：NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Older Adult Oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf.
- 3) 堀田知光：高齢化時代におけるがん診療の現状と将来展望．総合健診 44：341-348, 2017.
- 4) 日本臨床腫瘍研究グループ高齢者研究委員会．JCOG 高齢者研究ポリシー．2016. http://www.jcog.jp/basic/policy/A_020_0010_39.pdf
- 5) 高後友之，山下徹郎：後期高齢口腔癌患者の積極的治療の限界点を探る．口腔腫瘍 29：165-171, 2017.
- 6) 栗田浩：高齢者口腔癌治療の実際と今後の方向性—口腔癌治療を健康余命の面から考える—．口腔腫瘍 29：189-195, 2017.
- 7) Yamada S, Kurita H, et al.：Treatment strategies for and outcomes of older patients with oral squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 129：322-329, 2020.
- 8) 山田慎一，栗田浩，他：高齢口腔癌患者の健康余命の延伸を目的とした高齢者機能評価の臨床的検討．口腔腫瘍 32：180-185, 2020.
- 9) 柚島宏和，梅田正博，他：80歳以上の高齢口腔癌患者の臨床的検討．口腔腫瘍 30：1-6, 2018.
- 10) Cecile O, Antoine L, et al.：Oral cavity squamous cell carcinoma in 260 patients aged 80 years or more. Radiotherapy and Oncology 93：516-523, 2009.
- 11) Isabelle JH, Thakshayeni S, et al.：Elderly Patients with Advanced Head and Neck Carcinoma：Does Aggressive Treatment Result in Better Outcomes? Otolaryngology-Head and Neck Surgery 160：642-650, 2019.
- 12) Jesus EJ, Jehee C, et al.：Patterns of Care for Elderly Patients With Locally Advanced Head and Neck Cancer. Int J Radiation Oncol Biol Phys 4：767-774, 2017.
- 13) Seiji H, Takahashi G, et al.：Management of elderly patients with head and neck carcinoma：analysis of outcomes for radical versus palliative treatment. International Journal of Clinical Oncology 25：432-438, 2020.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト(初校)

CQ
1-6

高齢口腔がん患者の予後を規定する因子は？

1

A 高齢者機能評価スクリーニングツールや栄養評価は，高齢口腔がん患者の予後予測に有用とされるが，確実に予後を規定する因子はない。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

加齢に伴う高齢者の脆弱性は，高齢者総合的機能評価（Geriatric Assessment：GA）を用いて身体機能，併存症，栄養，認知機能，気分，社会支援，老年症候群などのドメインを評価する。簡易的なスクリーニングツールとしてG8（Geriatric-8）やf TRST（Flemish version of the Triage Risk Screening Tool）が使用されている。70歳以上の頭頸部癌患者に対し，G8とf TRSTを用いた研究では，G8は予後予測に有用であったと報告されている^{1,2)}。G8は，高齢口腔扁平上皮癌患者でも独立した予後因子であり³⁾，術後合併症（出血，せん妄，喉頭浮腫，SSI，不整脈）との関連が報告されている³⁻⁵⁾。

また，近年，mGPS（modified Glasgow Prognostic Score）やGNIR（Geriatric Nutritional Risk Index）による栄養状態の評価が，高齢頭頸部がん患者の予後と関連しているという報告がある⁶⁾。mGPSは血清反応性タンパク（CRP）と血清アルブミン値（Alb），GNIRはAlbと体重から算出する指標である。これらは，治療選択や予後予測のうえで簡便かつ有用であると報告されている⁶⁾。また，サルコペニアは，治療後の機能低下，長期的な症状悪化，入院期間の延長と関連し，予後に影響を与える可能性が示されている⁷⁾。

高齢口腔がん患者の予後を規定する因子の報告は，ほとんどが後方視的研究であり，すべての報告は，年齢による層別解析ではなかった。これらの因子が確実に患者の予後を規定するのかどうかを明らかにするためには，今後前向きな臨床研究によるデータの集積が求められる。

● 参考文献

- 1) 上田哲平，有友宏，他：高齢者頭頸部癌の予後診断における高齢者機能評価スクリーニングツールの有用性．頭頸部癌雑誌 47：376-381, 2021.
- 2) 石井亮，小川武則，他：頭頸部癌における高齢者機能評価スクリーニングツールの有用性．頭頸部外科 28：55-61, 2018.
- 3) Yamada SI, Hasegawa T, et al.：Clinical significance of the G8 screening tool in elderly patients with oral squamous cell carcinoma. J Geriatr Oncol 7：457-462, Article number 6, 2016.

16 1. 総論

- 4) Ishii R, Ogawa T, et al : Use of the Geriatric-8 screening tool to predict prognosis and complications in older adults with head and neck cancer : A prospective, observational. J Geriatr Oncol 12 : 1039-1043, 2021.
- 5) Han SH, Cho D, et al : Use the comprehensive geriatric assessment for the prediction of postoperative complications in elderly patients with head and neck cancer. Head Neck : 672-680, 2022.
- 6) 新井啓仁, 石坂成康, 他 : 高齢者頭頸部癌における低栄養と予後に関する多施設共同研究 Koto-SG/HN 中間解析報告. 頭頸部癌 47 : 329-336, 2021.
- 7) Wong A, Zhu D, et al : Radiologically Defined Sarcopenia Affects Survival in Head and Neck Cancer : A Meta-Analysis. Laryngoscope 131 : 333-341, 2021.

2

手術療法（切除）

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

- CQ2-1 高齢口腔がん患者の術前評価に口腔機能評価は有用か？
- CQ2-2 進行した高齢口腔がん患者に根治的手術の適応はあるか？
- CQ2-3 高齢者の潜在的口腔悪性疾患は切除を行うべきか？
- CQ2-4 高齢口腔がん患者の術後合併症は予測できるか？
- CQ2-5 高齢口腔がん患者に対する術中評価は、手術時間、出血量だけでよいか？
- CQ2-6 高齢口腔がん患者に対する適切な麻酔方法は何か？
- CQ2-7 高齢口腔がん患者にERASプログラムは有用か？
- CQ2-8 高齢口腔がん患者に、術前治療を行うことは有用か？
- CQ2-9 根治不能な高齢口腔がん患者に対する、緩和的手術は有用か？

現在、わが国は超高齢社会であり、65歳以上の高齢者が占める割合である高齢化率は増加傾向にあり、30%に迫ろうとしている。その中であって、口腔がん自体も増加傾向にあるため、われわれが高齢者の口腔がん治療に携わる機会は確実に増加している。口腔がんの標準治療の主軸は手術療法であるが、高齢口腔がん患者に手術療法を適応するためのエビデンスや系統だったガイドラインや指針は存在しない。全身状態が良好な高齢がん患者であるfitは非高齢者と同等の標準治療を受けることが可能である。その一方、全身状態の悪いfrail患者は、がん治療によるベネフィットを享受できない可能性が高いため、ベストサポータティブケアが選択される場合が多い。したがって、ガイドラインや指針が必要なのは、何らかのがん治療が可能なprefrail患者である。

高齢口腔がん患者に対して手術療法を行う場合、術前の身体機能低下・認知機能低下・低栄養・併存症・多剤併用・骨格筋量の低下が術後合併症や死亡のリスク因子となるとされており、適切な術前評価と術中評価が重要であると考えられる。しかしながら、リスク因子と術後合併症の関連に関する質の高い論文やprefrail患者に対しての具体的な手術療法に関する適応基準も存在しない。本提言では、高齢口腔がん患者に対する手術療法 (切除) に関して、9つのクリニカルクエッションを設定し、文献検索に基づき推奨を作成した。なお文献検索は、日本医学図書館協会の協力を得て、PubMed, Cochrane Library および医学中央雑誌を用いて検索を行い、必要に応じてハンドサーチで文献を追加した。

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト (初校)

CQ 2-1 高齢口腔がん患者の術前評価に口腔機能評価は有用か？

A 高齢口腔がん患者に対する術前口腔機能評価の有用性を明確に示した報告はないが、術後機能の予測と機能向上につながる可能性が考えられる。

推奨の強さ 推奨なし エビデンスの確実性 D 合意率 85.7% (6/7)

解説

日本社会の高齢化に伴い、高齢口腔がん患者に対して手術療法を選択する機会は増加している。高齢者では、全身状態や口腔機能は個人差が大きく、暦年齢から治療適応を判断することは困難である。近年、高齢者の口腔機能への注目は高まり、オーラルフレイルの概念が提唱され、口腔機能低下症が医療保険病名に採用された。

口腔がん手術において、術後の口腔機能の低下は避けられない問題の一つである。これまで、口腔機能評価に関する報告は術後に行われたものが多く、そのほとんどが進行がんの再建手術患者について検討されたものである¹⁻³⁾。

高齢者の口腔機能は個人差が大きく、術後のみならず術前から評価することが重要である。そこで本CQでは、高齢口腔がん患者の術前機能評価に口腔機能評価を取り入れることの有用性を検証した。

しかし、高齢口腔がん患者における、術前の口腔機能評価の有用性を示した報告は認められなかった。また、術前の口腔機能評価が、生命予後や術後の機能低下の予測に有用であるかを検討した報告は認められなかった。術前に総合的な口腔機能評価を行った報告はなく、特定の口腔機能の項目について治療前後で行われた検討のみであった⁴⁻⁹⁾。

口腔機能評価は、施設によって方法や項目が異なっている。口腔機能低下症は、口腔衛生状態、口腔乾燥、咬合力、舌口唇運動機能、舌圧、咀嚼機能、嚥下機能のうち3項目が低下していた場合に診断される¹⁰⁾。高齢者の約5~6割に口腔機能低下症を認めるとの報告されている^{11, 12)}。高齢者は残存歯数が異なり、義歯装着を行っても患者ごとに機能低下の状態は異なっている¹⁰⁾。治療に伴う口腔機能低下を判断するために、術前から評価を行うことが望ましい。また、患者自身が認識していない口腔機能の低下を診断することにより、手術によるリスクや術後機能低下の予測にもつながる可能性がある。さらに、術前に口腔機能低下が明らかになれば、術前機能訓練を行うことも可能となる。

以上より、高齢口腔がん患者の術前評価に口腔機能評価を加えることは有用である可能性がある

が、明確なエビデンスは認められない。

● 参考文献

- 1) Lam L, Samman N : Speech and swallowing following tongue cancer surgery and free flap reconstruction—a systematic review. Oral Oncol 49 : 507-524, 2013.
- 2) 上田倫弘, 山下徹郎, 他 : 「舌癌切除後の再建法を再考する—切除範囲に応じた機能回復をどう考えるか—」 舌癌切除後の再建法. 口腔腫瘍 27 : 95-102, 2015.
- 3) 寺尾保信, 大山定男, 他 : 「舌癌切除後の再建法を再考する—切除範囲に応じた機能回復をどう考えるか—」 舌全摘・亜全摘後の再建舌の運動と嚥下機能の検討. 口腔腫瘍 27 : 113-118, 2015.
- 4) Hasegawa T, Yatagai N, et al. : The prospective evaluation and risk factors of dysphagia after surgery in patients with oral cancer. J Otolaryngol Head Neck Surg 50 : 4, 2021.
- 5) Rogers SN, Lowe D, et al. : The University of Washington head and neck cancer measure as a predictor of outcome following primary surgery for oral cancer. Head Neck 21 : 394-401, 1999.
- 6) Hasegawa Y, Sugahara K, et al. : Change in tongue pressure in patients with head and neck cancer after surgical resection. Odontology 105 : 494-503, 2017.
- 7) Chen SC : Oral Dysfunction in Patients with Head and Neck Cancer : A Systematic Review. J Nurs Res 27 : e58, 2019.
- 8) 関谷秀樹, 濱田良樹, 他 : 「口腔癌手術後の口腔機能評価とリハビリ」 口腔悪性腫瘍術後の嚥下障害に対する評価とリハビリテーション—その標準化に向けて—. 口腔腫瘍 21 : 237-244, 2009.
- 9) 望月美江, 小林明子, 他 : 下顎歯肉癌術後患者の舌および下唇の知覚と口腔機能に関する検討. 口腔腫瘍 23 : 83-90, 2011.
- 10) Minakuchi S, Tsuga K, et al. : Oral hypofunction in the older population : position paper of the Japanese Society of Gerodontology in 2016. Gerodontology 35 : 317-324, 2018.
- 11) Shimazaki Y, Nonoyama T, et al. : Oral hypofunction and its association with frailty in community-dwelling older people. Geriatr Gerontol Int 20 : 917-926, 2020.
- 12) 岩崎正則 : オーラルフレイルと口腔機能低下症. Geriatric Medicine 60 : 505-511, 2022.
- 13) 奥野典子, 山本 健, 他 : 高齢者の口腔機能の評価法に関する研究. 鶴見歯学 39 : 11-23, 2013.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト(初校)

CQ
2-2

進行した高齢口腔がん患者に根治的手術の適応はあるか？

2

A 進行した高齢口腔がん患者に対する根治的手術の適応に関する報告は少ない。近年、高齢口腔がん患者と非高齢患者の間で生命予後と術後合併症の発症頻度に差がないとの報告があり、根治的手術の有用性が示されている。しかしながら、高齢口腔がん患者に対する根治的手術の適応に際しては、手術侵襲のほかに高齢者機能評価や併存疾患指数などを用いた術前の身体的・精神的評価や、社会的背景も十分に考慮する必要がある。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

超高齢社会に突入した現代社会において、高齢口腔がん患者数は増加し、手術を行う患者は増加している。高齢者では、病識の不足、治療への消極性、独居などの個人的・社会的特性から進行例が多いと報告されている¹⁻³⁾。これまで、高齢口腔がん患者に対して、暦年齢から姑息的治療が選択されることが多かったが⁴⁾、近年の周術期管理、手術器具の進歩等により手術療法を行う施設も増加してきている³⁻⁸⁾。そこで、本CQでは高齢進行口腔がん患者に対して根治的手術を行った場合の予後を検証した。

しかしながら、根治的手術を主体とする外科的手術の介入について直接比較した報告はなく、サブクラス解析として手術症例群の予後、全生存期間、疾患特異的生存期間を検討したものが散見されるのみであった⁸⁻¹⁴⁾。また、これらの報告は比較的少数例の検討であり、年齢区分、術前評価、治療選択基準、治療内容などに施設間の差が認められた。

本邦の高齢口腔がん治療に関して、対象年齢別に手術施行率について検討した報告では、75歳未満では67~77.4%、75歳以上では53.8~81.8%、80歳以上では41.3~66.7%、85歳以上では50~72.7%とされており、施設間で差はあるが、高齢になるにつれて手術を選択する割合は低くなっていった。一方、周術期管理や手術器具の進歩に伴い高齢口腔がん患者において手術療法を選択する機会は増加している^{7,14)}。

70歳以上の口腔がん患者を対象とした報告では¹³⁾、手術を主体とした根治的治療は80% (100/125例) の患者に施行され、生存期間の中央値は根治治療群では18.7カ月 (95% CI : 9.8-27.6)、姑息的治療群では4.9月 (2.8-7.0) (P<0.0001) であった。根治的治療群において、70~79歳の全生存期間の中央値は23.7カ月 (14.7-32.7)、80歳以上で11.1カ月 (9.3-13.0) (P<0.05) であっ

た。病期別では、Stage Iでは中央値43.1カ月 (16.1-70.1)、Stage IIでは14.0カ月 (12.4-15.6)、Stage IIIでは6.6カ月 (3.8-9.4)、Stage IVでは13.4カ月 (5.5-21.6) (P=0.009)であった。根治的治療完遂群と未完遂群 (不完全切除、放射線治療未施行例) で有意差は認められなかった [23.7カ月 (15.2-32.2) vs. 12.0カ月 (6.5-17.5)]。根治的治療群の予後不良因子は、79歳以上 [HR1.9 (1.2-3.2) P=0.01]、Stage II/III/IV (HR3.0[1.5-6.0]P=0.001)、根治的治療未完遂 [HR1.8 (1.1-2.9) P=0.03]であった。また、75歳以上の口腔がん患者263例を対象とした報告では⁸⁾、手術療法は187例に施行され、5年/10年累積全生存率はそれぞれ77.5/46.1%、5年/10年累積疾患特異的生存率は89.1/77.9%であった。全生存率は組織内照射群と比較して有意に良好であるが、疾患特異的生存率では有意差はなかった。Stage別5年/10年累積全生存率はStage I・IIが87.3/55.2%であり、Stage III・IVで59.2/30.5%で両群間に有意差が認められた。疾患特異的生存率はStage I・IIで93.6/79.3%、Stage III・IVで80.6/80.6%であった (P=0.0123)。同様に75歳以上の口腔がん患者236人を対象とした検討 (根治的手術症例の割合は67%) では、根治的手術施行群では1年全生存率は74%、2年全生存率は56%、5年全生存率は34%であり、周術期の死亡率は2.6%であった¹⁴⁾。他の報告でも高齢口腔がん患者と非高齢患者の手術施行例では、両者の予後に有意差がないことや⁹⁻¹¹⁾、手術療法の有用性を示す報告¹²⁾ から、高齢口腔がん患者に、適切な術前の総合的な評価を行うことにより根治的手術の適応はあると考えられる。機能を考慮したアウトカムとして自立期間に注目した検討では、早期がんでは標準治療により5年以上の自立期間が望めるが、進行がんでは、75~79歳で標準治療により7年以上の自立期間が望めるものの、80歳以上では自立期間は1年未満であり、積極的な治療の意義は少ないことが示唆され、80歳以上の進行がん症例の治療が課題であると報告されている¹⁵⁾。

高齢口腔がん患者の手術適応基準として、はっきりとした病識・治療意欲を持つこと、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale (ECOG-PS) が1以下であること、家族の協力が得られること、年齢は70歳代という条件を満たせば、それ以下の年齢と比較して遜色ない治療が可能であると報告されている¹⁶⁾。根治的手術が施行できない要因として、年齢以外に進行がん、認知機能障害、老人ホームなどの居住環境が挙げられている¹⁴⁾。また、70歳未満と70歳以上の頭頸部がん患者で比較した報告では死亡率、再発率、術後合併症の発症に差がなかったとされ¹⁷⁾、身体的・精神的問題がなく、術後の合併症や後遺症が少ないと考えられる場合は、手術療法を中心とする標準治療を考慮すべきとされている^{8, 18)}。また近年、高齢者機能評価の有用性について報告されており、そのスクリーニングツールの一つであるG8を用いた検討では、病期とともにECOG-PSが2以上であるか、およびG8スコアが11.5未満であるかが標準治療の適応や自立期間などの予後に影響を与えることが示唆されており、術前的高齢者機能評価の重要性が認識されてきている^{19, 20)}。術後合併症は高齢口腔がん患者のQOLを下げる因子のひとつであり、その危険因子として、Body mass index (BMI)、糖尿病、American Society of Anesthesiologists Classification (ASA) 分類、併存疾患指数、再建手術、手術時間が報告されている²¹⁾。そのため、高齢口腔がん患者の手術に際しては、手術時間や出血量に留意し、全身の負担を極力下げることともに、機能を可及的に温存する切除方法や、機能・形態の障害を考慮した再建を選択する必要がある^{6, 8)}。

近年の報告から、高齢口腔がん患者に対する根治的手術は自立期間を含めた予後の改善に寄与す

ると考えられるが、その治療方針の決定には、暦年齢だけでなく、進行度、高齢者機能評価や併存疾患などの術前評価、手術侵襲、患者や家族の希望、社会的背景を念頭にいた慎重な判断が重要である。

● 参考文献

- 1) 小倉一朗, 和田森匡, 他: 80歳以上の口腔扁平上皮癌患者の臨床的検討. 頭頸部腫瘍 26: 47-51, 2000.
- 2) 橋本憲一郎, 勝俣由里, 他: 75歳以上の口腔扁平上皮癌患者. に関する臨床的検討. 福岡歯大誌 36: 131-137, 2010.
- 3) 梅田正博, 小松原秀紀, 他: 高齢者口腔癌患者への癌告知に関する臨床的研究. 老年歯学 18: 28-35, 2003.
- 4) 柚島宏和, 梅田正博, 他: 80歳以上の高齢口腔癌患者の臨床的検討. 口腔腫瘍 30: 1-6, 2018.
- 5) 田村芳寛, 平野滋, 他: 当科における高齢者頭頸部扁平上皮癌症例. 頭頸部腫瘍 34: 75-79, 2008.
- 6) 菅澤正: 頭頸部癌手術 適応・適応外の判断 高齢者の手術適応. 頭頸部腫瘍 19: 85-91, 2009.
- 7) 坂本由紀, 柳本惣市, 他: 90歳以上の超高齢口腔癌患者の臨床的検討. 老年歯学 30: 318-325, 2015.
- 8) 平井秀明, 横川美咲, 他: 高齢者口腔癌治療の実際と今後の方向性 後期高齢者口腔扁平上皮癌症例の臨床的検討. 口腔腫瘍 29: 158-164, 2017.
- 9) 倉地洋一, 坂巻秀明, 他: 高齢者口腔扁平上皮癌の臨床的検討. 頭頸部腫瘍 26: 157-162, 2000.
- 10) 朝蔭孝宏, 海老原敏, 他: 高齢者舌癌の治療. 頭頸部腫瘍 28: 68-74, 2002.
- 11) 梅田正博, 重田崇至, 他: 85歳以上の高齢口腔癌患者の治療法と予後に関する臨床的検討. 老年歯学 23: 397-403, 2009.
- 12) 館田勝, 小川武則, 他: 70歳以上の舌悪性腫瘍120例の臨床的検討 - 70歳未満252例との比較 -. 頭頸部外科 25: 389-394, 2015.
- 13) Gambotti L, Schwob E, et al.: Are elderly patients presenting with squamous cell carcinoma of the oral cavity given the appropriate treatment? Surg Oncol 27: 715-721, 2018.
- 14) Chieng CY, Davies A, et al.: Clinical characteristics, treatment intent, and outcome in a consecutive 10-year cohort of oral cancer patients aged 75 years and older. Br J Oral Maxillofac Surg 59: 303-311, 2021.
- 15) Yamada S, Kurita H, et al.: Healthy life expectancy of oral squamous cell carcinoma patients aged 75 years and older. Oral Oncol 64: 22-26, 2017.
- 16) 川端一喜: シンポジウム 高齢者の癌患者に対する治療指針 1. 高齢者における拡大手術の限界について. 頭頸部腫瘍 15: 2-5, 1988.
- 17) Kowalski LP, Alcantara PS, et al.: A case-control study on complications and survival in elderly patients undergoing major head and neck surgery. Am J Surg 168: 485-90, 1994.
- 18) Derks W, de Leeuw RJ, et al.: Quality of life in elderly patients with head and neck cancer one year after diagnosis. Head Neck 26: 1045-1052, 2004.
- 19) Yamada S, Kurita H, et al.: Treatment strategies for and outcomes of older patients with oral squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 129: 322-329, 2020.
- 20) Yamada S, Hasegawa T, et al.: Clinical significance of the G8 screening tool in elderly patients with oral squamous cell carcinoma. Clin Oral Investig 24: 1953-1961, 2022.
- 21) Ma CY, Ji T, et al.: Surgical site infection in elderly oral cancer patients: is the evaluation of comorbid conditions helpful in the identification of high-risk ones? J Oral Maxillofac Surg 70: 2445-2452, 2012.

CQ
2-3

高齢者の潜在的口腔悪性疾患は切除を行うべきか？

A 潜在的口腔悪性疾患のうち、白板症を対象とする論文のみが採用された。しかし、高齢者に対して検討した報告が少なく、切除を行うことに対する科学的根拠は認められなかった。したがって、高齢者の潜在的口腔悪性疾患は、切除を行うべきかどうかについては、不明である。

推奨の強さ 推奨なし エビデンスの確実性 D 合意率 100% (7/7)

解説

口腔白板症や紅板症は、がんが発生しやすい形態的な変化を伴う組織とされており、以前は前癌病変と呼ばれていた。2005年WHOにより、oral potentially malignant disorder (口腔潜在的悪性疾患)として提唱されている¹⁾。口腔潜在的悪性疾患の中でも、紅板症の癌化率は、14~50%と高い²⁾。一方、口腔白板症の癌化率は、0.13~17.5%と幅がある³⁻⁷⁾。口腔がんは患者の生命予後に関わり、その治療は苦痛を伴うため、口腔がん発症前の口腔潜在的悪性疾患に対する適切な対応が求められる。とくに高齢者の場合、強度の高い治療を行うことで、Quality of Life (QoL) や Activities of Daily Living (ADL) の低下を招く可能性もあり、より慎重な対応が必要となる。一般的に、不均一な口腔潜在的悪性疾患や病理組織学的に上皮異形成を伴う場合は、治療として切除を行うこともしばしば見受けられるが、ランダム化比較試験 (Randomized Control Trial: RCT) を含め、質の高い研究は確認できていない。よって、今回、高齢者の潜在的口腔悪性疾患の外科的切除の有効性について臨床疑問を設定し、レビューを行った。

まず、潜在的口腔悪性疾患に対する論文のスクリーニングを行ったが、結果として、対象を白板症とする論文のみが採用された。

一つ目は、生検で病理学的に異形成のない白板症に対する外科的切除の有効性を検討したランダム化比較試験であった⁸⁾。対象患者の白板症の大きさは、平均11.8mmであり、比較的小さな白板症が対象であった。年齢中央値は59歳 (53~70歳) であり、本CQの目的とする高齢者 (65歳以上) の割合は少ないと思われたが、正確な割合は不明であった。RCTの切除群と経過観察群の割り付け症例数はともに130例であったが、切除群における解析対象例が110例であり、欠損症例が多く、バイアスリスクは深刻と判断した。臨床視診型は、均一型が全体の85%以上を占めていた。5年間における癌化は切除群と経過観察群でそれぞれ1例ずつであった。癌化割合の相対リスクは、切除群の経過観察群に対するリスク比 (95%信頼区間) が、1.14 (0.07-17.95) であった。経過観察優位であるが、リスク比の信頼区間が効果の是非をまたいでいた。

2つ目は、後ろ向き観察研究であるが、日本人の口腔白板症を対象としており、60歳以上が55.9%であった⁹⁾。異形成がなかった267部位のうち、166部位 (62.2%) が経過観察、101部位 (37.8%) が切除されている。このうち経過観察群の2部位 (1.2%) が癌化し、切除群では癌化した症例はなかった。異形成があった287部位のうち、152部位 (53.0%) が経過観察、135部位 (47.0%) が切除されている。このうち経過観察群の9部位 (5.9%) が癌化し、切除群の2部位 (1.5%) が癌化していた。最終的に、経過観察群 (318部位) では、5年累積癌化率: 9.2%、10年累積癌化率: 9.2%、切除群 (236部位): 5年累積癌化率: 0%、10年累積癌化率: 6.7%であった。癌化のリスク因子として、舌、非均一型、治療法 (経過観察) が挙げられた。癌化割合の相対リスクは、切除群の経過観察群に対するリスク比が、0.24であった。切除優位であるが、後ろ向き観察研究のため、バイアスリスクは深刻と考えられた。また、上述のRCTとは異なる結論であり、非一貫性が認められた。

1つ目のRCTでは、比較的小さな白板症の切除であれば、切除後の合併症は少ないと考えられる。リスク比の信頼区間が効果の是非をまたいでいるが、経過観察優位であった。したがって、本研究では、切除に対する利益と不利益のバランスは、不利益が若干優位と考えられた。一方で、2つ目の研究では、異形成のある白板症の場合、相応の癌化リスクがあるため、切除に対する利益と不利益のバランスは、利益が若干優位と考えられた。以上より、とくに舌縁、非均一型、異形成のある白板症は積極的に切除を行い、一方で、禁煙と節酒指導を条件に、比較的小さな異型のないものは、経過観察を行ってもよいと考えられるが、コンセンサスは得られていない。上述のとおり、バイアスリスクは深刻で、非一貫性も認められることから、高齢者の潜在的口腔悪性疾患は、切除を行うべきかどうかについては、議論の余地がある。

参考文献

- 1) Warnakulasuriya S, Johnson NW, et al : Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the mucosa. J Oral Pathol Med 36 : 575-580, 2007.
- 2) Reichart PA, Philipsen HP : Oral erythroplakia—a review. Oral Oncol 41 : 551-561, 2005.
- 3) Silverman S, Bhargava K, et al. Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57, 518 industrial workers of Gujarat, India. Cancer 38 : 1790-1795, 1976.
- 4) Silverman SJr, Gorsky M, et al. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. Cancer 53 : 563-568, 1984.
- 5) 鷲津邦雄, 小野 勇, 他 : 口腔の前がん状態の臨床. 癌の臨床 27 : 942-947, 1981.
- 6) 黒川英雄, 山崎健太郎, 他 : 口腔白板症の臨床病理学的検討. 口科誌 47 : 61-67, 1998.
- 7) Kuribayashi Y, Tsushima F, et al. : Long-term outcome of non-surgical treatment in patients with oral leukoplakia. Oral Oncol 51 : 1020-1025, 2015.
- 8) Arduino PG, Lodi G, et al. : A randomized controlled trial on efficacy of surgical excision of nondysplastic leukoplakia to prevent oral cancer. Cancer Prev Res (Phila) 14 : 275-284, 2021.
- 9) 津島文彦, 桜井仁亨, 他 : 口腔白板症の癌化に関する臨床的検討. 日口外誌 59 : 691-698, 2013.

CQ
2-4

高齢口腔がん患者の術後合併症は予測できるか？

A 高齢口腔がん患者の術後合併症は、せん妄と経管栄養依存と報告されている。その他に、手術部位感染 (SSI)、遊離皮弁のトラブル、内科的合併症、誤嚥性肺炎を含む周術期肺合併症が考えられるが、高齢者においてそれらを予測できるかは不明である。

推奨の強さ 推奨なし エビデンスの確実性 D 合意率 100% (7/7)

解説

高齢者では、暦年齢だけでは推定できない特性が潜在しており、若年者と同じ基準で治療方法の選択を行うことは困難である。

P：(65歳以上の) 高齢口腔がん患者、I：手術を行う、C：手術を行わない、O：術後合併症 (手術部位感染・遊離皮弁のトラブル・せん妄・内科的合併症・誤嚥性を含む周術期肺炎など) の発症割合と定義し、論文のスクリーニングを行ったが、手術の介入の有無を比較した報告はなかった。そのため、主要評価項目として年齢を2群に分けて術後合併症の発症割合を比較した論文を再度スクリーニングし、結果として2編の後ろ向き観察研究を採用した。

周術期せん妄の発症リスクを検討したところ、男性、年齢 (65歳以上)、喫煙、飲酒、心疾患、慢性閉塞性肺疾患、長時間手術 (700分以上)、the Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27) スコア2点以上、硬組織再建、輸血と報告されていた¹⁾。年齢に関しては、術後せん妄発症群 (平均年齢65.41歳) と術後せん妄非発症群 (平均年齢61.15歳) を比較した場合に、統計学的有意差が存在していたが (P<0.05)、65歳以上と未満で区分して二項ロジスティック回帰分析を行った場合の65歳以上の術後せん妄発症リスクはOR：1.5 (95% CI：0.96 to 2.47；P=0.071) であり、多変量解析では有意差がなかったことには解釈の注意が必要である。

再建手術を伴う舌がん患者における術後経管栄養依存は、多変量解析の結果、年齢 (70歳以上)、Body mass index (BMI) (18.5未満)、臨床病期 (Stage IVまたは再発状態)、切除範囲 (舌亜全摘もしくは全摘)、合併切除 (下顎区域切除あり・軟口蓋全層切除あり)、術後治療 (術後放射線治療あり) がリスク因子として報告されていた²⁾。

これらの文献は、治療選択基準や高齢者の定義に一貫性を欠いており、統合することはできないと考えられた。それ以外の合併症として、手術部位感染 (SSI)、遊離皮弁のトラブル、全身合併症が挙げられるが、高齢者においてそれらを予測できるかを示したエビデンスは認められない。高齢者の術後合併症を暦年齢だけで予測することは困難であり、手術侵襲や耐術能を評価した上で手

術計画を立案することが望ましい。

参考文献

- 1) Crawford JE, Zubair F, et al : Postoperative delirium in patients with head and neck oral cancer in the West of Scotland. Br J Oral Maxillofac Surg 59 : 353-361, 2021.
- 2) Miyamoto S, Sakuraba M, et al : Risk factors for gastric-tube dependence following tongue reconstruction. Ann Surg Oncol 19 : 2320-2326, 2012.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト (初校)

CQ
2-5

高齢口腔がん患者に対する術中評価は、手術時間、出血量だけでよいか？

A

術中評価は、出血量、手術時間だけではなく、体温、血圧、心拍数、麻酔深度、輸液・輸血量、患者体位、皮膚の状態を含め総合的に評価を行うことが必要である。

推奨の強さ 推奨なし エビデンスの確実性 D 合意率 100% (7/7)

解説

高齢者は、さまざまな併存疾患を有していることが多く、臓器機能は個人差が大きいため、画一的な術中評価は困難である。そのため、術中に個々の全身状態の変化を評価し、迅速に対応することが肝要である。

スコアリングシステムを有する周術期評価法として、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE score)¹⁾、Physiologic and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and morbidity (POSSUM)²⁾、Surgical Apgar Score (SAS)³⁾が挙げられる。いずれも術後有害事象の予測能に優れた評価方法であると報告されている。

しかし、APACHE scoreとPOSSUMは、評価項目が多岐に渡り煩雑である。一方、SASは、予定手術、緊急手術に関わらず、病状や既往症などの臨床的アセスメントは不要で、推定出血量、最低平均動脈圧、最低心拍数の3項目のみで評価するため簡便である。

高齢口腔がん患者のみを対象とした報告はないものの、頭頸部がん患者を対象とし、これらのスコアリングシステムを用いて評価を行った報告がある⁴⁻⁷⁾。遊離皮弁再建を伴う頭頸部がん手術患者に対して、APACHE II scoreを用いて早期合併症の予測を検討した後ろ向き研究では、スコア値と皮弁トラブル、出血、血腫、気道トラブルとの間に明確な相関があり、術後管理に有用であると報告している⁴⁾。また、頭頸部外科手術において、American Society of Anesthesiologists physical status (ASA-ps)、Portsmouth- POSSUM (P-POSSUM)、American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP)、Assess Respiratory Risk In Surgical Patients in Catalonia (ARISCAT)を用いて、術後合併症を評価した報告があり⁵⁾、ACS-NSQIPおよびARISCATは有用だが、ASA-psやP-POSSUMでは術後合併症の予測は困難であった。

Kyleら⁶⁾は、SASは頭頸部がん遊離皮弁再建患者に対して有用性を示せなかったと報告している。一方、SASに術中輸血を考慮して予測するmodified SAS (mSAS)がある。30日以内の術後合併症のリスク因子を多変量解析にて検討したところ、BMIと手術時間、mSASが独立した予後因

子として抽出された⁷⁾。そのため、mSASは、SASと比較して術後合併症リスクを予測する上で優れたツールである可能性がある。SASやmSASは簡便かつ有用とされているが、高齢口腔がん手術患者に限定したエビデンスは十分ではないため、さらなる検討が必要である。

その他、高齢者は、身体・認知機能の低下が認められるため、総合的な術中管理と評価が求められる。とくに薬物動態、薬動力学に基づいた麻酔薬投与量の調整と麻酔深度の評価は重要である。バイスペクトラルインデックス (Bispectral index : BIS) などを用いた脳波モニタリングによる麻酔深度評価は、術後せん妄や認知機能障害のリスクを抑制するために推奨される⁸⁾。

高齢者は、周術期合併症を助長する低体温症を生じやすい⁹⁾。鼓膜温、膀胱温や直腸温の中枢温で体温モニタリングを行うことが望ましい。

高齢手術患者の輸液療法のエビデンスは乏しい現状だが、術中輸液療法は過負荷を引き起こす可能性がある。固定量投与より、患者背景を考慮し輸液量を制限することや、目標思考型輸液管理 (goal-directed therapy : GDT) を行うことが推奨されている¹⁰⁾。

高齢者は、皮膚や筋骨格の萎縮を伴うことが多い。皮膚、神経障害を避けるため、手術体位によって過度な圧迫が生じている部位がないか確認し、緩衝材を適切に使用することで、皮膚潰瘍や皮下出血を予防する¹¹⁾。

●参考文献

- 1) Knaus WA, Draper EA, et al. : APACHE II : a severity of disease classification system. Crit Care Med 13 : 818-829, 1985.
- 2) Copeland GP, Jones D, et al. : POSSUM : a scoring system for surgical audit. Br J Surg 78 : 355-360, 1991.
- 3) Gawande AA, Kwaan MR, et al. : An Apgar score for surgery. J Am Coll Surg 204 : 201-208, 2007.
- 4) Grant CA, Dempsey GA, et al. : APACHE II scoring for the prediction of immediate surgical complications in head and neck cancer patients. Plast Reconstr Surg 119 : 1751-1758, 2007.
- 5) Meneze AS, Fernandes A, et al. : Optimizing classical risk scores to predict complications in head and neck surgery : a new approach. Euro Arch Oto-Rhino-Laryngol 278 : 191-202, 2021.
- 6) Ettinger KS, Moore EJ, et al. : Application of the surgical apgar score to microvascular head and neck reconstruction. J Oral Maxillofac Surg 74 : 1668-1677, 2016.
- 7) Day KE, Prince AC, et al. : Utility of the modified surgical apgar score in a head and neck cancer population. Otolaryngol Head Neck Surg 159 : 68-75, 2018.
- 8) Chan MT, Cheng BC, et al. : BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. J Neurosurg Anesthesiol 25 : 33-42, 2013.
- 9) Forbes SS, Eskicioglu C, et al. : Evidence-based guidelines for prevention of perioperative hypothermia. J Am Coll Surg 209 : 492-503, 2009.
- 10) Lobo DN : Fluid overload and surgical outcome : another piece in the jigsaw. Ann Surg 249 : 186-188, 2009.
- 11) Mohanty S, Rosenthal RA, et al. : Optimal perioperative management of the geriatric patient : a best practices guideline from the American College of Surgeons NSQIP and the American Geriatrics Society. J Am Coll Surg 222 : 930-947, 2016.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト (初校)

CQ 2-6 高齢口腔がん患者に対する適切な麻酔方法は何か？

A 高齢患者に対する全身麻酔術後せん妄および認知機能低下に関する報告は散見されるが、高齢口腔がん患者に対する適切な麻酔法は明らかではなく、症例に応じた麻酔法の選択が必要である。

推奨の強さ 推奨なし エビデンスの確実性 D 合意率 85.7% (6/7)

解説

口腔がん手術における麻酔法は、全身麻酔が一般的である。高齢患者に対する全身麻酔は術後合併症を引き起こす可能性があり、なかでも術後せん妄 (postoperative delirium : POD) および術後認知機能障害 (postoperative cognitive dysfunction : POCD) は、深刻な問題として注目されている¹⁾。これらは、高齢者では、コリン作動性神経伝達の抑制にかかりやすくなることが原因として考えられている¹⁾。一方、局所麻酔によるPOD, POCDの発症リスクは、全身麻酔と有意差がないことが研究により明らかになっている¹⁾。Stage I および II の口腔扁平上皮癌症例において、局所麻酔下での切除は、手術断端が陽性となるリスクが高くなる²⁾ことから、全身麻酔下での切除が推奨される。麻酔深度と術後認知機能との関連性は不明であるが、脳の酸素飽和度低下の防止、麻酔持続時間の短縮およびより浅いレベルでの麻酔深度の維持が、POCDを減らすのに有益であるとの報告もある³⁾。薬剤の影響は明らかではないが、最近の研究ではイソフルラン、セボフルラン等の揮発性麻酔薬はプロポフォールと比較してPODの有病率が低いことが指摘されている⁴⁾。

● 参考文献

- 1) Strøm C, Rasmussen LS, et al. : Should general anesthesia be avoided in the elderly? HHS Public Access 69 : 35-44, 2014.
- 2) van Munster MH, de Bree R, et al. : Surgical margins in the resection of oral squamous cell carcinoma under local general anaesthesia. Oral Oncol 125 : 105724, 2022.
- 3) Evered LA, Chan MTV, et al. : Anaesthetic depth and delirium after major surgery : a randomised clinical trial. Br J Anaesth 127 : 704-712, 2021.
- 4) Li WX, Luo RY, et al. : Effects of propofol, dexmedetomidine, and midazolam on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients : a randomized controlled preliminary trial. Chin Med J 269 : 453-458, 2019.

CQ 2-7 高齢口腔がん患者にERASプログラムは有用か？

A 大腸がんをはじめとした各分野において、術後回復強化プログラムの有用性が報告されている。頭頸部がん患者の根治手術に対する報告も認められるが、口腔がんまたは、高齢患者に限定した有用性は不明である。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 57.1% (4/7)

解説

標準化された周術期管理は、術後の早期回復につながる。結腸がん手術において、ERAS (Enhanced Recovery after Surgery) やFTS (Fast Track Surgery) といった術後回復強化プログラムの有用性が報告されてから、外科系の各分野でERASプログラムが導入されている。2017年にDortら¹⁾により頭頸部がんERASプログラムの使用が提言されてから、さまざまな施設で、その有用性が報告されている。口腔がん遊離皮弁再建術患者でも、ERASプログラムを導入した結果、入院日数や術後初歩行までの日数が短縮したという報告がある²⁻⁴⁾。また、頭頸部がんを対象としたメタ解析では、再手術率、死亡率、入院日数、再入院率の減少が認められたという報告もある⁵⁾。しかし、頭頸部がん遊離皮弁再建術患者にERASプログラムを導入し、入院日数に差がなかったという報告もあり^{6,7)}、さらなる検討が必要である。一方で、高齢患者を対象としてERASプログラムの有用性を示した報告はない。特に循環呼吸器系の合併症やせん妄などが生じやすい高齢者は、長期入院によって身体・認知機能の低下をきたしやすく、ERAS介入による早期回復が望まれる。しかし、超高齢者の場合はむしろ再入院率が上昇したとの報告⁸⁾もあり、高齢者に一様にERASプログラムを適応すべきか慎重に検討すべきである。

● 参考文献

- 1) Dort JC, Farwell DG, et al. : Optimal perioperative care in major head and neck cancer surgery with free flap reconstruction : a consensus review and recommendations from the enhanced recovery after surgery society. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 143 : 292-303, 2017.
- 2) Bater M, King W, et al. : Enhanced recovery in patients having free tissue transfer for head and neck cancer : does it make a difference? Br J Oral Maxillofac Surg 55 : 1024-1029, 2017.
- 3) Won HR, An JY, et al. : The effectiveness of an enhanced recovery after surgery protocol in head and neck

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト (初校)

- cancer surgery with free-flap reconstruction. Ann Surg Treat Res 97 : 239-244, 2019.
- 4) Hojvig JH, Charabi BW, et al. : Enhanced recovery after microvascular reconstruction in head and neck cancer - a prospective study. JPRAS Open 34 : 103-113, 2022.
 - 5) Chorath K, Go B, et al. : Enhanced recovery after surgery for head and neck free flap reconstruction : a systematic review and meta-analysis. Oral Oncol 113 : 105117, 2021.
 - 6) Imai T, Kurosawa K, et al. : Enhanced recovery after surgery program involving preoperative dexamethasone administration for head and neck surgery with free tissue transfer reconstruction : single-center prospective observational study. Surg Oncol 34 : 197-205, 2020.
 - 7) Bertelsen C, Hur K, et al. : Enhanced recovery after surgery-based perioperative protocol for head and neck free flap reconstruction. OTO Open 4 : 2473974X20931037, 2020.
 - 8) Bu J, Li N, et al. : Feasibility of fast-track surgery in elderly patients with gastric cancer. J Gastrointest Surg 19 : 1391-1398, 2015.

CQ
2-8

高齢口腔がん患者に、術前治療を行うことは有用か？

A

口腔がんの術前療法における文献を検索したが、高齢者に特化したものは確認できなかった。高齢口腔がん患者に対する術前治療の有用性は明らかではない。

推奨の強さ 推奨なし エビデンスの確実性 D 合意率 100% (7/7)

2

解説

口腔がん進行例を対象とした後ろ向き研究では、80歳以上の患者にNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインに準拠して標準治療を行うと健康余命が有意に短縮し、予後不良であったと報告されている¹⁾。

口腔がんの標準治療は外科療法を主体として行われてきた。術前療法の目的は、術後の生存率の向上、局所再発率や遠隔転移率の低下など、治療成績を向上させることである。さらに、腫瘍の縮小に伴い、機能温存や再建術の回避が期待できる。

しかし現時点で、口腔がんにおける術前療法のエビデンスは、確立されていない。そのため、高齢者に対する術前療法の是非を検討することは困難である。

『口腔癌診療ガイドライン2019年版』(CPG2019)では、「切除可能で外科療法を予定している症例に対して、術前療法は行うべきか？」のCQに対し、「行わないことを弱く推奨する」と結論付けている²⁻⁵⁾。CPG 2019以降に発表された新たな2つのRCT^{6,7)}を加えた統合解析でも、術前治療が全生存期間や無病生存期間の延長、局所再発や遠隔転移の抑制に対する有用性を示すことはできなかった。これらの6論文はいずれも従来型の殺細胞性抗癌剤を複数使用する術前化学療法レジメン(NAC-PF/TPF)^{*}であった。

※ NAC-PF/TPF : Neoadjuvant Chemotherapy [術前化学療法] -Platina系 [シスプラチン] +5-FU [フルオロウラシル] / Taxan系 [ドセタキセル] +Platina系 +5-FU

● 参考文献

- 1) 山田慎一, 栗田浩 : 高齢口腔癌患者の健康余命の延伸を目的とした高齢者機能評価の臨床的検討. 口腔腫瘍 32 : 180-185, 2020.
- 2) Licitra L, Grandi C, et al. : Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer : a randomized controlled trial. J Clin Oncol 21 : 327-33, 2003.
- 3) Bossi P, Vullo SL, et al. : Preoperative chemotherapy in advanced resectable OSCC : long-term results of a

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト (初校)

randomized phase III trial. Ann Oncol 25 : 462-466, 2014.

- 4) Zhong LP, Zhang CP, et al. : Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. J Clin Oncol 31 : 744-751, 2013.
- 5) Zhong LP, Zhang CP, et al. : Long-term results of a randomized phase III trial of TPF induction chemotherapy followed by surgery and radiation in locally advanced oral squamous cell carcinoma. Oncotarget 6 : 18707-18714, 2015.
- 6) Ju WT, Liu Y, et al. : Phase III trial of docetaxel cisplatin 5-fluorouracil induction chemotherapy for resectable oral cancer suggests favorable pathological response as a surrogate endpoint for good therapeutic outcome. Cancer Commun 41 : 279-283, 2021.
- 7) Chaukar D, Prabash K, et al. : Prospective Phase II open-label randomized controlled trial to compare mandibular preservation in upfront surgery with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in operable oral cavity cancer. J Clin Oncol 40 : 272-281, 2022.

CQ
2-9

根治不能な高齢口腔がん患者に対する、緩和的手術は有用か？

A 根治不能な高齢口腔がん患者に対する緩和的手術の有用性を示した報告は少ない。しかし、緩和的手術は、全生存期間の延長には寄与しないが、疼痛コントロールや創傷管理の観点からQOLの向上が期待できる。そのため、症例によって緩和的手術を考慮すべきである。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

根治不能な口腔がん患者における緩和的手術 (Palliative Surgery) の有効性を示す報告は少なく、そのほとんどが後ろ向き観察研究である。さらに、高齢口腔がん患者を対象とした緩和的手術の有用性を検討した報告は認められなかった。そのため、高齢者に限らず、全年齢の頭頸部がんを対象として検索した。

頭頸部がんにおける緩和的手術とは、苦痛を伴う症状の軽減を目的とした手術であり¹⁻⁶⁾、腫瘍増大に伴う気道狭窄に対する気管切開術や腫瘍浸潤による大血管破裂の予防として行われる血管塞栓術、血管内ステント留置術などの血管内治療法が挙げられる^{1,2,4,5)}。また、進行した頭頸部がん患者に対する腫瘍減量手術は、著しい苦痛を伴う患者のQOL改善を目的に適応されていた^{1,3-6)}。根治不能な進行頭頸部がん患者の症状には、疼痛、潰瘍、出血、病的下顎骨折、嚥下困難、気道閉塞などが挙げられる⁴⁾。腫瘍の皮膚浸潤は、出血、感染、悪臭、瘻孔形成、難治性疼痛を伴う。緩和的手術は、全生存期間の延長には寄与しないものの、疼痛スコアやがん関連創部感染に有意な改善が認められた¹⁾。ただし、緩和的手術により各種症状のコントロールは可能となるが、過剰な切除は利益に乏しく望ましくない²⁾。

以上より、口腔がんの緩和的手術は、リスク・ベネフィットバランスと予後を考慮し、患者・家族に十分説明を行ったうえで検討することが必要と考える。

● 参考文献

- 1) Cho YS, Lee E, et al. : Palliative tumor surgery for incurable head and neck cancer : indications and outcomes : A retrospective case review. Precis Futur Med 6 : 146-153, 2022.
- 2) Cocks H, Ah-See K, et al. : Palliative and supportive care in head and neck cancer : United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol 130 : 198-207, 2016.
- 3) Jang DW, Teng MS, et al. : Palliative surgery for head and neck cancer with extensive skin involvement. Laryngoscope 123 : 1173-1177, 2013.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト (初校)

36 2. 手術療法 (切除)

- 4) Chan JYW, To VSH, et al. : Quality of dying in head and neck cancer patients : the role of surgical palliation. Eur Arch Otorhinolaryngol 270 : 681-688, 2013.
- 5) Mroueh R, Haapaniemi A, et al. : Non-curative treatment of patients with oral tongue squamous-cell carcinoma. Eur Arch Oto-Rhino-L EUR ARCH OTO-RHINO-L 276.7 : 2039-2045, 2019.
- 6) Civantos AM, Prasad A, et al. : Palliative care in metastatic head and neck cancer. Head Neck 43 : 2764-2777, 2021.

3

高齢者の 口腔再建

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト (初校)

CQ3-1 高齢者の舌がん切除後欠損に対する再建に遊離組織移植は有効か？

CQ3-2 高齢者の口腔がん患者に対する下顎再建は有用か？

CQ3-3 高齢者の上顎部分切除に対する再建で皮弁移植は有用か？

口腔再建は、術後の嚥下機能、構音機能、整容性に及ぼす影響が強く、QOLに大きく関わる。高齢者であっても、社会生活をする上で食事や会話、外見に求めるものは若年者と変わらないが、侵襲が大きい再建手術を行うか否かが問題となる。

本ガイドラインは、高齢者の舌切除（半側切除以上）、下顎区域切除、上顎部分切除後の再建を扱うが、発生部位によって再建の意義や方法は異なる。舌半側切除以上では再建を行うことが根治手術の必要条件となり、下顎再建は患者要因（全身状態や残存咬合など）によって骨皮弁、再建プレートと筋皮弁、軟部組織のみの再建を使い分け、上顎部分切除の再建では顎義歯との比較において適応を決めることになる。

高齢者に限定しないガイドラインにおいては、いずれの部位も遊離組織移植による再建は有効（強い推奨または弱い推奨）であるとされるが¹⁾、本ガイドラインでは、高齢者における再建の安全性も評価しなければならない。高齢者に対する遊離皮弁移植は、若年者との比較で安全性や合併症を検討した論文がみられるが、いずれも再建手術自体は問題なく行えるとする論調である²⁻⁴⁾。しかし、再建の合併症やそれに対する再手術が高齢患者に与える影響は大きく、若年者以上に再建の精度が求められる。高齢者の口腔再建を行う場合、年齢に関係なく高い成功率が得られていること、併存疾患や術後合併症に対して他科のバックアップ体制が整っていることが条件となる。

● 参考文献

- 1) 形成外科診療ガイドライン2021 頭頸部癌再建診療ガイドライン
- 2) Mitchell O, Kelly E, et al : Outcomes of free flap reconstructive surgery in head and neck cancer patients over 80-years old. Br J Oral Maxillofac Surg 59 : 1090-1094, 2021.
- 3) Czesak M, Sobol M, et al : The influence of age and comorbidities on the outcomes of surgical treatment with free tissue transfer : a retrospective study. Otolaryngol Pol 74 : 8-12, 2020.
- 4) Sierakowski A, Nawar A, et al : Free flap surgery in the elderly : Experience with 110 cases aged ≥ 70 years. J Plast Reconstr Aesthet Surg 70 : 189-195, 2017.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

CQ
3-1

高齢者の舌がん切除後欠損に対する再建に遊離組織移植は有効か？

A

舌半側切除以上の欠損において、術前の全身状態がよく、併存疾患が少ない症例では、遊離組織移植による再建は有効である。しかし、高齢者の舌再建では、術後の嚥下機能低下によりQOLに影響を及ぼす可能性が高く、リハビリテーションの患者コンプライアンス、家族のサポート、退院後の生活などを考慮して適応を判断する必要がある。

推奨の強さ 強く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 85.7% (6/7)

解説

舌30%以下の欠損症例の機能回復には一次縫縮が有効であり、50%を超える欠損では皮弁による再建が有効とされる¹⁾。本CQでは、舌半側切除以上の症例を対象として、高齢者に再建手術を行うことの有効性と安全性を検討する。再建を伴わない切除に比べ、遊離組織移植による再建を要する拡大切除は術後合併症が多くなる¹⁾。そのため、高齢口腔がん患者に対する根治的治療の適応には、再建手術の可否が影響を与える。

舌再建において、高齢者に限定した報告は少なく、高齢者頭頸部がん再建症例の対照研究あるいは横断研究、システマティックレビューなどを参考とした。

暦年齢（65歳、70歳、75歳、80歳、90歳）による層別解析では、血管吻合トラブルや皮弁の生着、手術時間、在院日数、術後機能などに差はなく、暦年齢が遊離組織移植のリスクファクターとはならないとする報告が多かった¹⁻¹⁰⁾。ただし、これらの結果は、暦年齢には関係なく遊離組織移植の成績（皮弁生着率など）がよい施設でのみ参考となるもので、皮弁壊死率や再手術率が高い施設では高齢者の再建は控えるべきである。一方、高齢者では、術前の全身状態が悪い症例あるいは併存疾患を持つ症例（ASAやACE-27などで評価）が多く、その場合は術後合併症が増える傾向にあるため適応を考慮して手術を行うべきとする意見が多い^{6, 7, 11, 12)}。術後循環器合併症やせん妄の発症が、在院日数の延長に繋がるとする報告もある¹¹⁾。

舌再建においては、切除範囲が広範になる程、嚥下障害のリスクが高くなりQOLが低下し、高齢者ではこの傾向が顕著となる¹³⁾。術後照射と年齢がQOL低下と相関するとする報告¹⁴⁾、高齢者で切除が舌根に及ぶ症例や気管孔のある症例でQOLが低下するとする報告¹³⁾もある。また、高齢者は、術後に介護施設などに入る割合が高く、自宅退院が少なくなる傾向があり、術前より退院後の生活を考慮する必要がある¹⁵⁻¹⁸⁾。特に認知症は、リハビリテーションのコンプライアンス、術後機能、転院に影響を強く及ぼすため、術前の認知機能評価と術後せん妄予防が重要となる^{15, 18)}。

3

高齢者の舌再建は、術後の嚥下機能やリハビリテーションのコンプライアンス、退院後の生活などを予測した上で手術の適応を考えなければならない。患者や家族とのshared decision makingが求められる。

● 参考文献

- 1) 形成外科診療ガイドライン 2021 頭頸部癌再建診療ガイドライン
- 2) Molteni G, Valerini S, et al : Unravelling the risk factors that underlie oral and oropharyngeal surgery in elderly. Acta Otorhinolaryngol Ital 38 : 409-416, 2018.
- 3) Mitchell O, Kelly E, et al : Outcomes of free flap reconstructive surgery in head and neck cancer patients over 80-years old. Br J Oral Maxillofac Surg 59 : 1090-1094, 2021.
- 4) Czesak M, Sobol M, et al : The influence of age and comorbidities on the outcomes of surgical treatment with free tissue transfer : a retrospective study. Otolaryngol Pol 74 : 8-12, 2020.
- 5) Otsuki N, Furukawa T, et al : Results of free flap reconstruction for patients aged 80 years or older with head and neck cancer. Auris Nasus Larynx 47 : 123-127, 2020.
- 6) Parsemain A, Philouze P, et al : Free flap head and neck reconstruction : Feasibility in older patients. J Geriatr Oncol 10 : 577-583, 2019.
- 7) Sierakowski A, Nawar A, et al : Free flap surgery in the elderly : Experience with 110 cases aged ≥ 70 years. J Plast Reconstr Aesthet Surg 70 : 189-195, 2017.
- 8) Vaz JA, Côté DW, et al : Outcomes of free flap reconstruction in the elderly. Head Neck 35 : 884-888, 2013.
- 9) Wester JL : Efficacy of free flap reconstruction of the head and neck in patients 90 years and older. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 139, 49-53, 2013.
- 10) Tarsitano A, Pizzigallo A, et al : Head and neck cancer in elderly patients : Is microsurgical free-tissue transfer a safe procedure? Acta Otorhinolaryngol Ital 32 : 371-375, 2012.
- 11) Every J, Subramaniam N, et al : Microvascular reconstruction of head and neck defects in the elderly. ANZ J Surg, 91 : 969-974, 2021. 高
- 12) Yang R, Lubek JE, et al : Head and neck cancer surgery in an elderly patient population : a retrospective review. J Oral Maxillofac Surg 43 : 1413-1417, 2014.
- 13) Worley ML, Graboyes EM, et al : Swallowing Outcomes in Elderly Patients following Microvascular Reconstruction of the Head and Neck. Otolaryngol Head Neck Surg 159 : 320-327, 2018.
- 14) 吉本世一 : 舌癌再建手術後の患者における横断的 QOL 調査. 頭頸部癌 35 : 374-379, 2009.
- 15) Fagin AP, Gelesko S, et al : Morbidity and functional outcomes with head and neck free flap reconstruction in patients aged 90 years or older. J Oral Maxillofac Surg 75 : 1549-1554, 2017.
- 16) Weaver TS, Wester JL, et al : Surgical outcomes in the elderly patient after osteocutaneous free flap transfer. Laryngoscope 124 : 2484-2488, 2014.
- 17) Hatcher JL, Bell EB, et al : Disposition of elderly patients after head and neck reconstruction. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 139 : 1236-1241, 2013.
- 18) 石田宏規, 辻村隆司, 他 : 後期高齢者頭頸部癌根治手術例の術後合併症についての検討. 頭頸外科 32 : 17-22, 2022.

CQ
3-2

高齢者の口腔がん患者に対する下顎再建は有用か？

A 高齢者であっても遊離組織移植の成績は若年者と差はないが、骨皮弁移植は（筋）皮弁移植と比べて合併症が多く、入院日数も延長するという報告がある。患者の全身状態、欠損範囲、咀嚼機能などを考慮して、骨皮弁移植、下顎再建プレートおよび筋皮弁移植、軟部組織のみの再建を選択する。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 85.7% (6/7)

解説

本CQでは遊離組織移植による再建を前提にその有効性を検討する。頭頸部領域の再建に関する報告では、暦年齢は遊離組織移植の成功率に影響を及ぼさず、血管吻合トラブルなどは若年者と差がないとする意見が多い。しかし、術前の全身状態不良症例や併存疾患を持つ症例では、術後合併症が増加する傾向にある（CQ1参照）。暦年齢に関係なく骨皮弁による再建では、（筋）皮弁による再建と比べて皮弁壊死のリスクが高く、皮弁採取部位の合併症が増加するとの報告がある¹²⁾。高齢者に硬性再建を行った場合、術後合併症は、若年者と比べてCD分類Ⅲ以上の合併症やせん妄発生率に差はないとする報告もあるが³⁻⁵⁾、退院後に介護施設へ転院する傾向があると指摘されている³⁾。

下顎再建の主な方法には、骨皮弁移植、下顎再建プレートおよび筋皮弁移植、軟部組織のみの再建があり、患者の全身状態、欠損範囲、術後咀嚼機能を考慮して術式を選択する^{2,5)}。骨皮弁再建は、腓骨皮弁、肩甲骨皮弁が使用されることが多く、プレート再建や軟部組織再建は腹直筋皮弁が多い^{2,5-7)}。骨皮弁再建は、若者、前方を含む欠損に多い傾向がある^{2,5)}。腓骨皮弁による再建は、術後機能と整容性が優れているとする意見が多い^{6,7)}。プレート再建は、高齢者、側方から前方にかけて欠損した患者に多い傾向があり、骨皮弁と比べて手術時間が短く、合併症も少ないが、咬合機能、審美性がやや劣るとする報告が多い^{2,5,8)}。咬合支持域が咀嚼筋とともに広く温存されると、長期的な術後咀嚼運動によりプレートが破損するリスクが高くなるため、咬合支持域が狭い症例にプレート再建を推奨する意見もある^{2,5)}。軟部組織再建は、予後不良例、全身状態不良例、無歯顎症例、側方欠損例に多く、合併症が少なく在院日数が短い、咀嚼機能や審美性が劣る。そのため、補助療法の可能性がある症例や長期予後が見込めない患者に有用とされている^{2,6)}。術後Eichner分類による検討では、Aは骨皮弁が多くCはプレートが多いとする論文もある⁵⁾。

高齢者の再建として、より低侵襲な mesh tray と海绵骨・骨髄の移植を提唱する報告もあるが、

3

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

露出、感染、破損などの晩期合併症が比較的多く、慎重に適応を決定する必要がある⁹⁾。縫縮する方法は、再建に比べて合併症が少なく、摂食機能は完全に損なわれることないため、PS不良症例では選択肢となり得る¹⁰⁾。

● 参考文献

- 1) Marttila E, Marttila E, et al. : Complications and loss of free flaps after reconstructions for oral cancer. Br J Oral Maxillofac Surg 56 : 835-840, 2018
- 2) 中川雅裕, 永松将吾, 他 : 下顎骨再建 - 血管柄付き遊離骨移植と遊離軟部組織移植の比較 -. 口腔腫瘍 22 : 134-137, 2010.
- 3) Weaver TS, Wester JL, et al. : Surgical outcomes in the elderly patient after osteocutaneous free flap transfer. Laryngoscope 124 : 2484-2488, 2014.
- 4) Soares JRN, Dias FL, et al. : Assessment of quality of life in patients with advanced oral cancer who underwent mandibulectomy with or without bone reconstruction. Rev Assoc Med Bras 64 : 710-716, 2018.
- 5) Miyamoto S, Sakuraba M, et al. : Mandibular reconstruction in elderly patients. J Surg Oncol 117 : 1744-1751, 2018.
- 6) Chih HL, Chung JK, et al. : Priority of Fibular Reconstruction in Patients with Oral Cavity Cancer Undergoing Segmental Mandibulectomy. PLOS ONE 9 : 1-8, 2014.
- 7) Petrovic I, Baser R, et al. : Long-term functional and esthetic outcomes after fibula free flap reconstruction of the mandible. Head Neck 41 : 2123-2132, 2019.
- 8) 山下夫雄, 後藤昌昭 : 下顎骨区域切除後にチタンプレートにて下顎再建した高齢者の術後機能に関する検討. 頭頸部腫瘍 37 : 542-547, 2021.
- 9) Yamada H, Nakaoka K, et al. : Mandibular reconstruction using custom-made titanium mesh tray and particulate cancellous bone and marrow harvested from bilateral posterior ilia. J Plast Surg Hand Surg 48 : 183-190, 2014.
- 10) 森下洋平, 篠崎剛, 他 : 下顎区域切除術後に一次縫合を行った 13 例の臨床的検討. 頭頸部外科 31 : 229-232, 2021.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト(初校)

CQ
3-3

高齢者の上顎部分切除に対する再建で皮弁移植は有用か？

A

術後機能やQOLを考慮すると有用である可能性は高い。しかし、切除範囲、全身状態など総合的に考慮し、適応を判断する必要がある。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 85.7% (6/7)

3

解説

上顎部分切除後の口蓋および歯槽部を再建する目的は、口腔と鼻腔・副鼻腔の交通を遮断すること、咬合を再建すること、鼻咽腔閉鎖不全を予防すること、整容面における顔貌の変化を予防すること、構音機能を維持することである¹⁾。治療法は、口蓋欠損に対して皮弁（あるいは頬部脂肪体）を用いるか顎義歯を用いるかの選択となるが、ここでは皮弁の有用性を検討する。

顎義歯は、手術時間や入院期間の短縮、術後経過観察を行う上で観察が容易となる一方で、開鼻声、鼻腔への食物や液体の逆流、創部の不衛生、口蓋欠損の大きさや形状の経時的変化に伴う補綴物の再調整などの欠点がある²⁾。上顎腫瘍切除に対する皮弁再建と顎義歯装着を比較したシステマティックレビューでは、QOLの有意差は指摘されなかった³⁻⁵⁾。整容性と会話明瞭度に有意差はなく⁶⁾、皮弁再建によって義歯装着が困難となるケースがあるため、顎義歯が望ましいとする報告がある⁷⁾。しかし、大きな口蓋欠損では、義歯の安定性が不良であるため、遊離皮弁が顎義歯に比べ会話や摂食機能において有意に優れている²⁾。小～中等度範囲の欠損であっても前腕皮弁は、再建の簡便性や鼻腔・上顎洞閉鎖というQOLにおいて、顎義歯より有意に優れているとも報告されている⁸⁾。さらに弱いエビデンスではあるものの、発語明瞭度と咀嚼効率は、皮弁再建が優れるというシステマティックレビューがある⁹⁾。また、術後放射線治療を行う症例においては、皮弁再建の方が開口障害や放射線性顎骨壊死を回避できるとする報告もある¹⁰⁾。これらのことから、欠損が広範囲もしくは前方に位置する場合や、術後放射線治療を行う場合は、遊離皮弁を考慮すべきであり、欠損がさほど大きくない場合は、皮弁再建あるいは頬部脂肪体移植と顎義歯のいずれも選択可能である。

高齢者であっても手術が標準治療であるが¹¹⁾、その脆弱性から生じる合併症への対応が時に困難となる¹²⁾。上顎がんに対する皮弁再建は、顎義歯に比べ合併症が増加することが報告されており²⁾、適応を慎重に判断する必要がある。Fancyらは、281例の頭頸部癌切除後の遊離皮弁再建症例を検討し、手術適応を判断する指標として、85歳以上、併存疾患、BMI、フレイルをスコア化した3段階のリスク評価を提唱している¹³⁾。他科との連携のもと術前評価と手術適応の決定、周術期

44 3. 高齢者の口腔再建

管理、術後の摂食嚥下や発語機能低下に対する術前からのリハビリ訓練が必要であり、さらに最適な術後管理のために手術チームだけでなく家族のサポートも含めた総合的アプローチが重要となる¹⁴⁾。

高齢者への上顎部分切除に対して、術後機能やQOLを考慮すると皮弁移植は有用である可能性は高い。一方で、皮弁移植を行わなくても顎義歯や頬脂肪体¹⁵⁾を用いることで良好な結果を得られることもある。切除範囲や全身状態など総合的に考慮し、慎重に適応を判断する必要がある。

● 参考文献

- 1) 形成外科診療ガイドライン 2021 頭頸部癌再建診療ガイドラインより
- 2) Moreno MA, Skoracki RJ, et al. : Microvascular free flap reconstruction versus palatal obturation for maxillectomy defects. Head Neck 32 : 860-868, 2010.
- 3) Brandão TB, Vechiato Fiho AJ, et al. : Obturator prostheses versus free tissue transfers : A systematic review of the optimal approach to improving the quality of life for patients with maxillary defects. J Prosthet Dent 115 : 247-253, 2016.
- 4) Rogers SN, Lowe D, et al. : Health-related quality of life after maxillectomy : a comparison between prosthetic obturation and free flap. J Oral Maxillofac Surg 61 : 174-181, 2003.
- 5) Eckardt A, Teltzrow T, et al. : Nasalance in patients with maxillary defects—reconstruction versus obturation. J Craniomaxillofac Surg 35 : 241-245, 2007.
- 6) Rieger JM, Tang JA, et al. : Comparison of speech and aesthetic outcomes in patients with maxillary reconstruction versus maxillary obturators after maxillectomy. J Otolaryngol Head Neck Surg. 40 : 40-47, 2011
- 7) 形成外科診療ガイドライン 2015 頭頸部癌再建診療ガイドライン CQ20 より
- 8) Genden EM, Wallace DL, et al. : Reconstruction of the hard palate using the radial forearm free flap : indications and outcomes. Head Neck. 26 : 808-814, 2004.
- 9) Yubin C, Changhao Y, et al. : Obturators versus flaps after maxillary oncological ablation : A systematic review and best evidence synthesis. Oral Oncology 82 : 152-161, 2018.
- 10) Ohkoshi A, Ishii R, et al. : Trismus after partial maxillectomy and radiotherapy : Free flap reconstruction versus prosthetic obturation. Auris. Nasus. Larynx. 50 : 260-265, 2023
- 11) 梅田正博, 重田崇至, 他 : 85 歳以上の高齢口腔癌患者の治療法と予後に関する臨床的検討. 老年医学 23 : 397-403, 2009.
- 12) Bufalari A, Ferri M, et al. : Surgical care in octogenarians. Br. J Surg. 83 : 1783-1787, 1996.
- 13) Fancy T, Huang AT, et al. : Complications, mortality, and functional decline in patients 80 years or older undergoing major head and neck ablation and reconstruction. JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery 145 : 1150-1157, 2019.
- 14) 小林大輔, 重松司朗, 他 : 当科における 80 歳以上の高齢口腔癌患者の臨床的検討. 歯科学報 113 : 57-63, 2013.
- 15) Amin MA, Bailey BM, et al. : Use of the buccal fat pad in the reconstruction and prosthetic rehabilitation of oncological maxillary defects. Br J Oral Maxillofac Surg. 43 : 148-154. 2005.

4

放射線療法

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

- CQ4-1 高齢口腔がん患者に対する放射線治療の適応基準は何か？
- CQ4-2 高齢口腔がん患者に対する強度減弱治療の適応基準は何か？
- CQ4-3 高齢口腔がん患者に対する放射線治療効果は、非高齢者と比較して異なるか？
- CQ4-4 高齢口腔がん患者に対し、陽子線治療、重粒子線治療、中性子捕捉療法、定位放射線治療は有用か？
- CQ4-5 高齢者口腔がん患者に対し、小線源治療は有用か？
- CQ4-6 高齢口腔がん患者に対する放射線治療では、非高齢者と比較して、放射線治療後の障害（早期並びに晩期）の頻度や重症度、回復能に違いはあるか？
- CQ4-7 高齢口腔がん患者の再発に対して、放射線治療は有用か？
- CQ4-8 高齢口腔がん患者の頸部リンパ節転移あるいは遠隔転移に対して、放射線治療は有用か？
- CQ4-9 高齢口腔がん患者に対して、緩和照射は有用か？
- CQ4-10 高齢口腔がんに対する放射線治療の中断または中止に、特有の因子はあるか？

現在、口腔がんに対する標準治療は、外科療法が主体である。放射線療法は、化学療法と併用しながら、外科療法非適応症例や術後再発リスクの高い症例に対する術後照射目的に実施されることが多い。早期症例に対しては、古くから小線源治療が、根治療法として唯一標準治療としての位置を占めている¹⁾。こうした状況下、高齢者口腔がん患者に対し、放射線療法を施行する際の種々のCQについて検討したが、systematic reviewやrandomized clinical trialに関するエビデンスレベルの高い文献は見出せなかった。非手術適応症例に対する適用条件 (CQ4-1)²⁾ としては、抗腫瘍効果において非高齢者と比較して有意な差がなかった (CQ4-3) ことから³⁾、障害の発生率や重篤度、その回復が問題になると考えられた。放射線による障害には、早期障害と晩期障害があり、前者は必発するが、組織に存在する幹細胞などによる回復に依存しており、後者は回復が期待できないことから、発生させないことを前提として、放射線治療は成立している⁴⁾。いずれにおいても出現頻度や重篤度に差はなく、早期障害の回復のみに差があるとの報告が見出された (CQ4-6)⁵⁾。以上のことから、早期障害の回復が長期化しないような条件が、放射線治療適用のポイントとなる。そのためには、performance status (PS) や全身状態、G8などの高齢者機能評価による脆弱性の評価によって、まずは外科療法の適用が決まる (CQ4-1)。手術非適応となった場合に放射線療法の適応として、標準治療となる full dose の根治治療、やや線量を落とした減弱治療、あるいは症状緩和に主眼を置いた緩和照射が、年齢によって規定されるというよりは、PSやG8を含めた総合的評価によって決められることが望ましいと考えられた (CQ4-2, 9, 10)⁶⁻⁹⁾。また、局所再発、頸部転移、遠隔転移に対しても有効であるとの報告があり、特に骨転移に対する疼痛軽減効果については、高いエビデンスレベルで強く推奨される (CQ4-7, 8, 9)¹⁰⁻¹³⁾。放射線腫瘍学では、1回線量が変わると、同じ物理総線量であってもその生物学的効果が変化することから、分割照射の効果を考える際、物理線量ではなく、直線-2次曲線モデル (LQモデル) に基づいた生物学的線量概念が適用される。すなわち、腫瘍細胞に1回 d Gy で n 回照射した時の生存率 $SF = \exp n (-\alpha d - \beta d^2)$ (α, β : パラメータ) において、指数部分が生物効果を反映することになるので、n や d が変化しても指数部分の値が等しければ生物効果は等しくなる。 α/β 比 (単位は線量の次元となり、Gy) がわかると、1回線量が変わっても、1回 2Gy で照射した時と等価な線量 (EQD2) は、 $EQD2 = nd (d + \alpha/\beta) / (2 + \alpha/\beta)$ と求めることができる⁴⁾。 α/β 比は、組織型によってほぼ規定され、頭頸部扁平上皮癌の α/β 比は ~10 Gy であることから、 $EQD2 = nd (d + 10) / 12$ となる。すると、文献1), 3), 4) における EQD2 値は、52~57Gy、文献2) については、42 Gy になることがわかる。

唯一早期口腔がんに対する根治療法として認められている小線源治療においては、放射性物質を腫瘍に直接埋め込むことにより、究極的なピンポイント照射が可能となる¹⁴⁾。局所麻酔を用いることや治療期間が1週間程度であることから、高齢者に対しても負担の少ない治療法である。治療成績も非高齢者と違いがないことから、高齢者にとって優れた治療法の一つであるといえる (CQ4-5)¹⁵⁾。

近年、様々な放射線治療モダリティが生まれ、治療成績の向上に結びついている。例えば、頭頸部癌への強度変調放射線治療 (IMRT) の適用は、唾液腺に対する線量の低下が可能となって口腔乾燥症の軽減に結びつき¹⁶⁾、現在、化学療法との併用療法が重要な役割を担っている。また、

ピンポイント照射技術の進展によって、1回大線量、寡分割照射という生物学的に高い効果が期待できる定位照射という方法が、非小細胞肺癌で成功を収め¹⁷⁾、これをきっかけに、1回線量を上げ、分割回数を減らして治療期間を短縮するというこれまでの古典的概念を覆すトレンドが席卷し、口腔癌にも適用されつつある¹⁸⁾。陽子線や重粒子線 (炭素イオン線) は、ブラッグピークによるより優れた線量分布が得られること、後者はX線に比べ細胞致死効果が高いことなどの理由で、口腔がんの中でも悪性黒色腫や腺様嚢胞癌などの非扁平上皮癌において特に優れた成績が示され¹⁹⁾、保険適用が進んでいる。ホウ素製剤を腫瘍に取り込ませ、そこに熱外中性子を照射して生じる α 線とLi線による高い生物効果を利用したホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)²⁰⁾ は、近年頭頸部癌に対し部分的に保険収載された。高齢者口腔癌患者に対するこれらの新しいモダリティについての効果については、BNCTを除いて (報告がない) 有用であるとの報告がある (CQ4-4)。

● 参考文献

- 1) 口腔癌診療ガイドライン改訂合同委員会編：口腔癌診療ガイドライン 2019年版. 金原出版, 東京, 9-11, 2019.
- 2) Liu WC, Liu HE, et al. : Definitive radiotherapy or surgery for early oral squamous cell carcinoma in old and very old patients : A propensity-score-matched, nationwide, population-based cohort study. *Radiother Oncol* 151 : 214-221, 2020.
- 3) Sommers LW, Steenbakkers RJHM, et al. : Survival Patterns in Elderly Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients Treated With Definitive Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98 : 793-801, 2017.
- 4) 安藤興一, 高橋明久, 他監訳：臨床放射線生物学の基礎 原著第5版, エムプラン, 足利, 300-313, 2022.
- 5) Elting LS, Cooksley CD, et al. : Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 68 : 1110-1120, 2007.
- 6) Al-mamgani A, Tans L, et al. : Hypofractionated radiotherapy denoted as the "Christie scheme" : an effective means of palliating patients with head and neck cancers not suitable for curative treatment. *Acta Oncol* 48 : 562-570, 2009.
- 7) Huang SH, O'Sullivan B, et al. : Patterns of care in elderly head-and-neck cancer radiation oncology patients : a single-center cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 79 : 46-51, 2011.
- 8) Lok BH, Jiang G, et al. : Palliative head and neck radiotherapy with the RTOG 8502 regimen for incurable primary or metastatic cancers. *Oral Oncol*. 51 : 957-962, 2015.
- 9) Rich SE, Chow R, et al. : Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol*. 126 : 547-557, 2018.
- 10) Yoshimura R, Shibuya H, et al. : Repeat brachytherapy for patients with residual or recurrent tumors of oral cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 83 : 1198-204, 2012.
- 11) Sommers LW, Steenbakkers RJHM, et al. : Survival Patterns in Elderly Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients Treated With Definitive Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15 : 793-801, 2017.
- 12) 日本臨床腫瘍学会編：骨転移診療ガイドライン改訂第2版. 南江堂, 東京, 60-63, 2022.
- 13) Rich SE, Chow R, et al. : Corrigendum to "Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases". *Radiother Oncol* 126, 547-557, 2018.
- 14) Shibuya H, Hoshina M, et al. : Brachytherapy for stage I & II oral tongue cancer : an analysis of past cases focusing on control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 26 : 51-58, 1993.
- 15) Yamazaki H, Yoshida K, et al. : Age is not a limiting factor for brachytherapy for carcinoma of the node negative oral tongue in patients aged eighty or older. *Radiat Oncol*. 5 : 116, 2010.
- 16) Eisbruch A, Ten Haken RK, et al. : Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.

45 : 577-587, 1999.

- 17) Onishi H, Shirato H, et al. : Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small cell lung cancer : can SBRT comparable to surgery? Int J Radiat Oncol Biol Phys 81, 1352-1358, 2011.
- 18) 喜田晶洋, 椎葉正史, 他 : 口腔扁平上皮癌に対するサイバーナイフ治療例の臨床的検討. 日本口腔外科学会雑誌 66 : 124-130, 2020.
- 19) Ikawa H, Koto M, et al. : Multicenter study of carbon-ion radiation therapy for nonsquamous cell carcinomas of the oral cavity. Cancer Med. 2019 ; 8 : 5482-5491.
- 20) Hirose K, Konno A, et al. : Boron neutron capture therapy using cyclotron-based epithermal neutron source and borofalan (10B) for recurrent or locally advanced head and neck cancer (JHN002) : An open-label phase II trial. Radiother Oncol 155. : 182-187, 2021.

CQ
4-1

高齢口腔がん患者に対する放射線治療の適応基準は何か？

A Geriatric Assessment (GA), 病期, 併存疾患, 患者・家族の希望の存在などにより, 手術が選択できない場合は放射線治療(根治的もしくは緩和的)が考慮される。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

頭頸部がんの放射線治療(根治的もしくは緩和的)は, 術後補助療法以外に, 併存疾患(認知症含む)による手術非適応症例, 高度進展症例, 手術拒否症例, 他臓器重複がん症例に適応されている¹⁻³⁾。70歳以上の頭頸部がん患者331人(口腔がん症例16%)のコホート研究では, 根治的照射を受けた患者は約50%に留まり⁴⁾, 80歳以上の口腔がんでは約40%であったと報告されている⁵⁾。また, 70歳以上の患者では, ECOG-Performance Status (PS) 2以上の患者は, 粘膜炎等の重篤な有害事象の発症率が高いという報告がある²⁾。

高齢者は, 年齢依存的に循環器疾患や精神疾患が増加するため⁶⁾, 治療選択の際に併存疾患の重症度を確認する必要がある。高齢がん患者の治療法選択に際し, 高齢者機能評価(Geriatric Assessment : GA)が行われるようになった。簡便なGAとしてGeriatric 8 (G8)が用いられており, 14点以下が脆弱と評価されている⁷⁾。治療前のG8が14点以下の高齢頭頸部がん患者では, 治療後のQuality of lifeおよび生存割合の低下との間に有意な関連性があると報告されている⁸⁾。また, G8は手術後合併症に関連するが, 放射線治療後の有害事象には関連がないという報告もある⁹⁾。

高齢であっても根治的治療(手術や化学放射線療法)が選択できれば, 年齢に関わらず疾患特異的生存割合は良好との報告がある^{2, 3, 10)}。しかし, GA, 病期, 併存疾患, 患者・家族の希望を考慮して治療法を選択することが望ましく, 手術が選択できない場合は放射線治療(根治的もしくは強度減弱的)が考慮される。

参考文献

- 1) 木村智樹, 広川裕, 他 : 高齢者のII期舌癌に対する放射線治療例の検討. 頭頸部腫瘍 29 : 575-580, 2003.
- 2) 門田伸也, 西川邦男, 他 : 高齢者における頭頸部癌治療の現状と問題点. 治療における合併症を中心に. 日本耳鼻咽喉科学会会報 106 : 7-16, 2003.
- 3) 伊藤良平, 小林恒, 他 : 85歳以上の超高齢者の口腔扁平上皮癌治療に関する臨床的検討. 日本口腔科学会雑誌

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト(初校)

- 64 : 320-328, 2015.
- 4) Lusinchi A, Bourhis J, et al. : Radiation therapy for head and neck cancers in the elderly. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18 : 819-823, 1990.
 - 5) Ortholan C, Lusinchi A, et al. : Oral cavity squamous cell carcinoma in 260 patients aged 80years or more. Radiother Oncol 93 : 516-523, 2009.
 - 6) 令和2年(2020)患者調査 厚生労働省
 - 7) Pottel L, Boterberg T, et al. : Determination of an adequate screening tool for identification of vulnerable elderly head and neck cancer patients treated with radio (chemo) therapy. Journal of Geriatric Oncology 3 : 24-32, 2012.
 - 8) Pottel L, Lycke M, et al. : G-8 indicates overall and quality-adjusted survival in older head and neck cancer patients treated with curative radiochemotherapy. BMC Cancer 15 : 875, 2015.
 - 9) Bras L, de Vries J, et al. : Frailty and restrictions in geriatric domains are associated with surgical complications but not with radiation-induced acute toxicity in head and neck cancer patients : A prospective study. Oral Oncol 118 : 105329, 2021.
 - 10) Liu WC, Liu HE, et al. : Definitive radiotherapy or surgery for early oral squamous cell carcinoma in old and very old patients : A propensity-score-matched, nationwide, population-based cohort study. Radiother Oncol 151 : 214-221, 2020.

CQ
4-2

高齢口腔がん患者に対する強度減弱治療の適応基準は何か？

A 有害事象の抑制を目的として高齢口腔がん患者に強度減弱治療を行うことがあるが、適応基準、方法、治療効果に対する明確なエビデンスはない。

推奨の強さ 明確な推奨ができない Eビデンスの確実性 D 合意率 100% (7/7)

解説

頭頸部がんの標準的な放射線外部照射法は、分割照射である。外部照射単独の場合、1回線量は2.0 Gy、総線量約40 Gyで照射野を縮小し、最終総線量は66~70 Gy / 33~35回である¹⁾。高齢口腔がん患者では、有害事象の抑制を目的として強度減弱治療を行うことがある²⁻⁵⁾。しかし、強度減弱治療の詳細な方法は確立されていない。

標準治療が適応されない高齢頭頸部がん患者への強度が減弱された放射線治療として、さまざまな処方線量での治療が試みられている。強度減弱放射線治療への適応基準としては、高齢(65歳以上)²⁻⁵⁾、G8スコア14以下³⁾、既存疾患⁵⁾、化学療法の拒否⁵⁾、進行期による切除不能^{2, 4, 5)}が挙げられており、治療は総線量50Gy (3.125 Gy × 16 fr)²⁾、総線量40 Gy (2.5 Gy × 16 fr)³⁾、総線量50 Gy (2.5 Gy × 20 fr)⁴⁾、総線量55 Gy (2.5 Gy × 22 fr)⁵⁾が応用され、腫瘍による症状へのコントロールやQuality of lifeが良好であること²⁾や、低い有害事象発症率²⁻⁵⁾が報告されている。

上記に示す強度減弱放射線治療は、無増悪生存期間の延長や有害事象発症の抑制が期待できることから、脆弱な高齢患者の治療の選択肢になる可能性がある。

参考：総線量や分割線量・回数による放射線治療効果の比較換算表 (LQモデルにおける α/β 値は早期反応10 Gyとして計算)

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト(初校)

	総線量 (Gy)	1回線量 (Gy)	生物学的等価線量 BED (Gy)	2 Gy 等価線量 EQD2 (Gy)
根治治療				
1	66	2.0	79.2	66
2	70	2.0	84.0	70
減弱治療				
1 ²⁾	50	3.1	65.6	54.7
2 ³⁾	40	2.5	50.0	41.7
3 ⁴⁾	50	2.5	62.5	52.1
4 ⁵⁾	55	2.5	68.8	57.3

BED : Biologically Effective Dose, EQD2 : Equivalent Dose in 2 Gy fraction

● 参考文献

- 1) 公益社団法人日本放射線腫瘍学会:放射線治療計画ガイドライン 2020年版改訂第5版. 金原出版株式会社, 東京, 132, 2020.
- 2) Al-mamgani A, Tans L, et al. : Hypofractionated radiotherapy denoted as the "Christie scheme" : an effective means of palliating patients with head and neck cancers not suitable for curative treatment. Acta Oncol 48 : 562-570, 2009.
- 3) Bonomo P, Desideri I, et al. : Elderly patients affected by head and neck squamous cell carcinoma unfit for standard curative treatment : Is de-intensified, hypofractionated radiotherapy a feasible strategy? Oral Oncol 74 : 142-147, 2017.
- 4) Agarwal JP, Nemade B, et al. : Hypofractionated, palliative radiotherapy for advanced head and neck cancer. Radiother Oncol 89 : 51-6, 2008.
- 5) Fryen A, Brandes I, et al. : Moderately Hypofractionated Radiotherapy Without Chemotherapy in Elderly or Frail Patients With Head and Neck Cancer. In Vivo 36 : 1259-1266, 2022.

CQ
4-3

高齢口腔がん患者に対する放射線治療効果は、非高齢患者と比較して異なるか？

A

口腔がんに対する放射線治療の局所制御割合および疾患特異的生存割合は、年齢による差はないとする報告が多い。高齢口腔がん患者に対する放射線治療は、一定の効果が期待できる。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

頭頸部扁平上皮癌患者に対する根治的放射線治療（外照射）の生存割合は、年齢（70歳以上）が独立した予後因子として示されたが、最も影響を与える因子は、腫瘍の発生部位や病期と Performance Status (PS) であったとする報告¹⁾や、頭頸部扁平上皮癌患者への根治的放射線治療（外照射）に関する65～74歳と75歳以上の群間比較において、局所制御割合に有意差はないものの、75歳以上で生存割合が低い傾向にある²⁾とする報告があるが、いずれも疾患特異的な解析はされていない。

組織内照射に関する報告としては、舌がん（T1-3）への局所制御割合は、80歳以上と80歳未満の患者と同等であり³⁾、II期舌がんに対する検討（組織内照射単独群、組織内照射と外照射併用群）では、75歳以上の5年生存割合はやや劣るが、局所制御割合に優位差はないと報告している⁴⁾。一方で65歳以上の舌がん（T1-2）では、局所制御割合および疾患特異的生存割合が64歳未満に比べ有意に不良であったという報告⁵⁾もある。

以上より、口腔がん患者に対する放射線治療の局所制御割合や疾患特異的生存割合は、年齢により影響を受けないとする報告が多く、一定の効果が期待できる。

● 参考文献

- 1) Sommers LW, Steenbakkers RJHM, et al. : Survival Patterns in Elderly Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients Treated With Definitive Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 98 : 793-801, 2017.
- 2) Haehl E, Rühle A, et al. : Radiotherapy for geriatric head-and-neck cancer patients : what is the value of standard treatment in the elderly? Radiat Oncol 15 : 31, 2020.
- 3) Yamazaki H, Yoshida K, et al. : Age is not a limiting factor for brachytherapy for carcinoma of the node negative oral tongue in patients aged eighty or older. Radiat Oncol 5 : 116, 2010.
- 4) 木村智樹, 広川裕, 他 : 高齢者のII期舌癌に対する放射線治療例の検討. 頭頸部腫瘍 29 : 575-580, 2003.
- 5) Yamazaki H, Inoue T, et al. : Influence of age on the results of brachytherapy for early tongue cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49 : 931-936, 2001.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

CQ
4-4 **高齢口腔がん患者に対し、陽子線治療、重粒子線治療、中性子捕捉療法、定位放射線治療は有用か？**

A 高齢口腔がん患者に対し、陽子線治療、重粒子線治療、定位放射線治療は有用である。ホウ素中性子捕捉療法の有用性は明らかではない。

推奨の強さ 陽子線治療、重粒子線治療、定位照射：弱く推奨する
中性子補足療法：明確な推奨ができない
エビデンスの確実性 C **合意率** 100% (7/7)

解説

放射線治療は光子線（通常のX線）治療と粒子線治療に大別され、組織型や患者背景により適応が異なる。日本では、2016年4月から切除非適応頭頸部骨軟部腫瘍、2018年4月から頭頸部悪性腫瘍（口腔・咽喉頭の扁平上皮癌を除く）に対する陽子線治療や重粒子線治療が公的医療保険の適用となった。陽子線治療¹⁾および重粒子線治療^{2,3)}は、良好な治療効果と安全性から、高齢口腔がん患者に対する有用性が報告されている¹⁻³⁾。口腔粘膜悪性黒色腫に対する重粒子線単独治療では、局所制御割合およびOSのリスク因子として年齢（68歳未満vs. 68歳以上）に有意差は認めず、T分類のみが独立した因子であった²⁾。また、頭頸部がんに対するX線治療（+重粒子線治療）では、局所制御割合およびOSのリスク因子としてKarnofsky Performance Status（70%以下vs. 70%以上）や病期に有意差を認めたものの、年齢に有意差は認めなかった³⁾。

ホウ素中性子補足療法（Boron Neutron Capture Therapy：BNCT）は、切除不能な局所進行または局所再発の頭頸部がんが保険適用とされており、特に放射線治療の既往のある再発症例に対する治療効果と安全性が期待されている。一方、高齢者での有用性と安全性は報告されているが^{4,5)}、現時点ではまとまった報告はない。

定位放射線治療は、口腔がんに対する保険適用があり、重要臓器を避けて多方向から照射できるため、少ない回数での治療（寡分割照射）が可能でなる。再発を含む切除困難な高齢口腔がん症例に対する定位放射線治療は、一定の有用性が報告され、年齢（66歳未満vs. 66歳以上）やPerformance Statusは奏功に影響を与えなかった⁶⁾。

これらから、高齢口腔がん患者に対する陽子線治療、重粒子線治療、定位放射線治療は有用であると考えられる。一方、高齢口腔がん患者に対するBNCTは、質の高い報告がなく、検討が望まれる。

● 文献

- 1) Hayashi Y, Nakamura T, et al. : Re-irradiation using proton beam therapy combined with weekly intra-arterial chemotherapy for recurrent oral cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 13 : e394-e401, 2017.
- 2) Naganawa K, Koto M, et al. : Long-term outcomes after carbon-ion radiotherapy for oral mucosal malignant melanoma. *J Radiat Res.* 58 : 517-522, 2017.
- 3) Akbaba S, Rühle A, et al. : Treatment outcomes of elderly salivary gland cancer patients undergoing radiotherapy - Results from a large multicenter analysis. *Radiother Oncol.* 156 : 266-274, 2021.
- 4) Ariyoshi Y, Miyatake S, et al. : Boron neutron capture therapy using epithermal neutrons for recurrent cancer in the oral cavity and cervical lymph node metastasis. *Oncol Rep.* 18 : 861-866, 2007
- 5) Hirose K, Konno A, et al. : Boron neutron capture therapy using cyclotron-based epithermal neutron source and borofalan (10B) for recurrent or locally advanced head and neck cancer (JHN002) : An open-label phase II trial. *Radiother Oncol.* 155 : 182-187, 2021.
- 6) 喜田晶洋, 椎葉正史, 他 : 口腔扁平上皮癌に対するサイバーナイフ治療例の臨床的検討. *日本口腔外科学会雑誌* 66 : 124-130, 2020.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

CQ
4-5

高齢者口腔がん患者に対し、小線源治療は有用か？

A

小線源治療は高齢口腔がん患者にとって有効な根治的治療法のひとつと考えられる。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

T1-2程度の早期口腔がんに対する小線源治療は、70～90%の局所制御率を示すことが報告されている¹⁾。早期口腔がん患者に対する小線源治療の成績は、外科療法と同等である²⁾。口腔がんへの小線源治療には、放射性金粒子（Au-198）や放射性イリジウム針（Ir-192）を用いた直接刺入法、Au-198が埋入されたマウスピースを用いたAuモールド療法、さらにIr-192線源による遠隔操作式後充填法（Remote After Loading System：RALS）があり、それぞれの侵襲は異なる。侵襲を比較した報告はないが、Auモールド療法は、線源を刺入することなくマウスピースを装着するのみで、治療中の患者への負担は少ない。イリジウム針を用いた治療は、金粒子と比較して、患者の身体的負担は大きいと、高齢者では避ける傾向にある。また、金粒子（モールド療法を含む）やイリジウム針を用いた治療では、治療開始後から退院までの期間（3～7日間）、他者への被曝を避けるため、個室での管理になる。個室管理中は、医療従事者による頻回の見回りも困難なため、食事やトイレ、食事前後のモールドの装着・脱着など、ある程度の身の回りの管理を患者自身で行う必要がある。さらに刺入した線源は、イリジウム針についてはまず入院中に外れることはないが、金粒子の場合はサイズも小さいため、頻度は低いが、脱離する例もある。そのため、金粒子刺入後は、脱離した金粒子が一般水道に流れないようにするため、放射能が高く、刺入部位も閉鎖しきっていない刺入後2日間程度は含嗽した水や口を拭いた紙は保管し、後日、脱離線源がないかを確認することも重要である。身体的な障害または認知症を有するような高齢者においては、このような管理がうまくできない可能性があるため、入院前に看護師により日常生活動作（ADL）のチェックを行い、基準を満たさない場合は入院中の患者家族の付き添いが必要となる場合がある。また、刺入に伴う誤嚥性肺炎や誤飲が生じた報告例はないが、前述した通り、金粒子の場合は脱離する可能性は少なからずあるため、誤飲・誤嚥のリスクについて把握しておくことも重要かもしれない。

口腔がんに対する小線源治療は、年齢により治療成績に有意差はないという報告が多く認められるが³⁻⁵⁾、なかには65歳以上で局所制御率が低下すると指摘もある^{6,7)}。現時点では、口腔がん小線源治療の効果に、年齢が影響することに対し、明確な根拠は示されていない。

●参考文献

- 1) Shibuya H, Hoshina M, et al. : Brachytherapy for stage I & II oral tongue cancer : an analysis of past cases focusing on control and complications. Int J Radiat Oncol Biol Phys 26 : 51-58, 1993.
- 2) 平井秀明, 横川美咲, 他 : 後期高齢者口腔扁平上皮癌症例の臨床的検討. 日本口腔腫瘍学会誌 29 : 158-164, 2017.
- 3) Yamazaki H, Yoshida K, et al. : Age is not a limiting factor for brachytherapy for carcinoma of the node negative oral tongue in patients aged eighty or older. Radiat Oncol 5 : 116, 2010.
- 4) Ryu Y, Shibuya H, et al. : 198Au grain implantation for early tongue cancer in patients of advanced age or poor performance status. J Radiat Res 54 : 1125-1130, 2013.
- 5) Kotsuma T, Yamazaki H, et al. : Brachytherapy for Buccal Cancer : From Conventional Low Dose Rate (LDR) or Mold Technique to High Dose Rate Interstitial Brachytherapy (HDR-ISBT) . Anticancer Res 37 : 6887-6892, 2017.
- 6) Yamazaki H, Inoue T, et al. : Influence of age on the results of brachytherapy for early tongue cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49 : 931-936, 2001.
- 7) Yamazaki H, Inoue T, et al. : Comparison of three major radioactive sources for brachytherapy used in the treatment of node negative T1-T3 oral tongue cancer : influence of age on outcome. Anticancer Res 27 : 491-497, 2007.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

CQ
4-6

高齢口腔がん患者に対する放射線治療では、非高齢者と比較して、放射線治療後の障害（早期並びに晩期）の頻度や重症度、回復能に違いはあるか？

A 高齢口腔がん患者に対する放射線治療では、非高齢者と比較して、口腔粘膜炎や顎骨壊死の頻度や重症度に差はない。口腔粘膜炎は、非高齢者と比較し回復に時間を要する可能性がある。

推奨の強さ なし エビデンスの確実性 C 合意率 85.7% (6/7)

解説

口腔がんに対する放射線治療で問題となる有害事象は、早期障害として口腔粘膜炎や皮膚炎、晩期障害として顎骨壊死が挙げられる。これまでに口腔粘膜炎の頻度や重症度について、年齢層別解析が行われている¹⁻⁷⁾。舌がんに対する小線源治療では、口腔粘膜炎の発現頻度や重症度に年齢による違いは認められなかった¹⁻⁴⁾。また、併存疾患のある口腔がん症例に対する小線源治療で、早期有害事象（Grade 2 vs. Grade 3以上）は、年齢（65歳以上 vs 65歳未満）だけでなく、Performance status (PS), 併存疾患スコア (ACE-27) でも有意差は認められなかった⁴⁾。通常のX線治療においても、年齢は口腔粘膜炎の発現リスクにはならないと報告されている⁵⁻⁷⁾。Nishiiらは、年齢中央値65歳（59～73歳）の口腔・中咽頭がん症例に対する化学放射線治療に対して、口腔粘膜炎Grade 3のリスク因子解析を行い、多変量解析にて年齢に統計学的有意差は認めなかった（ $p=0.257$ ）と報告している⁶⁾。頭頸部がん化学放射線療法において、口腔粘膜炎（Grade 1 vs. Grade 2以上）の発現リスクとして、年齢（65歳以上）は有意な因子として抽出されなかった⁷⁾。さらに、頭頸部がん患者のなかでも、口腔・中咽頭がん症例は、口腔粘膜炎の発生が有意に多かった⁷⁾。

急性期口腔粘膜炎は確定的影響であり、線量に閾値が存在するため、出現リスクは年齢ではなく、口腔粘膜への照射線量が強く関与すると考えられた。一方、口腔粘膜炎の回復能について、Eltingらは70歳以上の症例は70歳未満の症例と比較して有意に遷延していた（5.2週 vs. 2.8週： $p<0.001$ ）と報告している⁸⁾。また、高齢者特有の口腔乾燥や不適合義歯の使用などにより、粘膜炎の治癒遅延が起こる可能性が指摘されており^{9, 10)}、治療前から口腔支持療法を行うことが推奨されている¹¹⁾。また、顔面や頸部の放射線性皮膚炎の重症度に対する年齢層別解析は行われていない。

顎骨壊死を検討した報告では、年齢はリスク因子ではないことが示されている¹²⁻¹⁵⁾。Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Medicareデータベースを用いた高齢口腔がん放射線治療症例（中央値72.2歳）の解析では、顎骨壊死の発生は、年齢（66～69歳 vs. 70～74歳 vs. 75～80歳）で有意差は認めなかった¹²⁾。口腔・中咽頭がんに対する放射線性顎骨壊死の解析

では、年齢に有意差を認めず、下顎骨の手術歴がリスク因子であった¹³⁾。また、口腔がんに対する強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT）では、年齢（40歳未満 vs. 40～59歳 vs. 60歳以上）に有意差は認めず、原発部位、下顎骨の手術歴、処方線量（75 Gy以上）が顎骨壊死のリスク因子であった¹⁴⁾。重粒子線治療では、下顎骨壊死は、年齢（70歳未満 vs. 70歳以上）は有意なリスク因子ではなく、30 Gy（relative biological effectiveness）以上照射された下顎骨の体積および歯の存在がリスク因子であった¹⁵⁾。また、上顎骨壊死でも、年齢は放射線性顎骨壊死のリスク因子として抽出されず、50 Gy（relative biological effectiveness）以上照射された上顎骨の体積、および計画標的体積内の歯の存在が抽出された¹⁶⁾。これらのことから、高齢口腔がんに対する放射線性顎骨壊死は、頻度や重症度に違いはないと考えられた。

● 参考文献

- 1) Yamazaki H, Yoshida K, et al.: Age is not a limiting factor for brachytherapy for carcinoma of the node negative oral tongue in patients aged eighty or older. *Radiat Oncol* 9 : 5 : 116, 2010.
- 2) Yamazaki H, Inoue T, et al.: Age as a prognostic factor for late local recurrence of early tongue cancer treated with brachytherapy. *Anticancer Res* 17 : 4709-4712, 1997.
- 3) Yoshida K, Koizumi M, et al.: Radiotherapy of early tongue cancer in patients less than 40 years old. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 : 367-371, 1999.
- 4) Yoshimura R, Shibuya H, et al.: Disease control using low-dose-rate brachytherapy is unaffected by comorbid severity in oral cancer patients. *Br J Radiol* 84 : 930-938, 2011.
- 5) Saito N, Imai Y, et al.: Low body mass index as a risk factor of moderate to severe oral mucositis in oral cancer patients with radiotherapy. *Support Care Cancer* 20 : 3373-3377, 2012.
- 6) Nishii M, Soutome S, et al.: Factors associated with severe oral mucositis and candidiasis in patients undergoing radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinomas: a retrospective multicenter study of 326 patients. *Support Care Cancer* 28 : 1069-1075, 2020.
- 7) 永谷 明子, 小川 由美子, 他: 頭頸部がん患者における S-1 を含む化学放射線療法施行後の重篤な粘膜炎の発現リスクに関する検討. *薬学雑誌* 137 : 221-225, 2017.
- 8) Elting LS, Cooksley CD, et al.: Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68 : 1110-1120, 2007.
- 9) Sonis ST: A biological approach to mucositis. *J Support Oncol* 2 : 21-32 : discussion 35-6, 2004.
- 10) Sonis ST, Elting LS, et al.: Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer: International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 100 : 1995-2025, 2004.
- 11) 日本がんサポーターブケア学会, 日本がん口腔支持療法学会: がん治療に伴う粘膜障害マネジメントの手引き 2020年版 (JASCC がん支持医療ガイドシリーズ), 金原出版, 2020.
- 12) Beadle BM, Liao KP, et al.: Evaluating the impact of patient, tumor, and treatment characteristics on the development of jaw complications in patients treated for oral cancers: a SEER-Medicare analysis. *Head Neck* 35 : 1599-1605, 2013.
- 13) Monnier Y, Broome M, et al.: Mandibular osteoradionecrosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: incidence and risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 144 : 726-32, 2011.
- 14) Chen JA, Wang CC, et al.: Osteoradionecrosis of mandible bone in patients with oral cancer--associated factors and treatment outcomes. *Head Neck* 38 : 762-768, 2016.
- 15) Musha A, Shimada H, et al.: Clinical features and dosimetric evaluation of carbon ion radiation-induced osteoradionecrosis of mandible in head and neck tumors. *Radiother Oncol* 161 : 205-210, 2021.
- 16) Sasahara G, Koto M, et al.: Effects of the dose-volume relationship on and risk factors for maxillary osteoradionecrosis after carbon ion radiotherapy. *Radiat Oncol* 9 : 92, 2014.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

CQ
4-7

高齢口腔がん患者の再発に対して、放射線治療は有用か？

A

放射線治療は、高齢口腔がん切除不能な局所再発症例に対して、選択肢の一つである。

放射線治療歴がない症例では、治療効果と安全性が報告されている。一方、局所再発症例に対する再照射は、重篤な有害事象も報告されており、慎重に判断する必要がある。

推奨の強さ 放射線治療歴のない患者：弱く推奨する
放射線治療歴のある患者：明確に推奨できない

エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』および米国のNCCNガイドライン2022では、切除可能な口腔がん再発症例に対する治療は手術が第一選択として推奨されており^{1,2)}、他の治療法と比べ良好な治療成績が報告されている^{3,4)}。一方、切除不能な局所再発症例に対して、放射線治療は治療選択肢の一つである。NCCNガイドラインでは、放射線治療の適応判断は年齢ではなく、performance status (PS) により選択され、PS0-2では根治的放射線治療、PS3では緩和的放射線治療が推奨されている¹⁾。

放射線治療歴がない切除不能な高齢口腔がん局所再発症例に対する放射線治療の有用性を示した報告はない。Schofieldらは、根治的放射線治療を行った80歳以上の頭頸部がん97症例の治療効果と安全性を報告した⁵⁾。また、高齢頭頸部がん症例の再照射について、小線源治療^{6,7)}、X線治療⁸⁻¹⁰⁾、陽子線¹¹⁾を用いた治療の効果と安全性が報告されている。口腔がん小線源治療後の再発症例に対し、小線源による再照射を行った報告では、2年局所制御割合は、年齢(65歳以下 vs. 66歳以上)による有意差は認められなかった⁷⁾。また、強度変調放射線治療(intensity modulated radiation therapy: IMRT)による再照射では、局所制御割合は年齢(65歳以下 vs. 66歳以上)による有意差は認めず、PSが有意な予後不良因子であった⁹⁾。重粒子線治療^{12,13)}、定位放射線治療^{14,15)}、ホウ素中性子補足療法¹⁶⁾を用いた再照射の有用性と安全性は報告されているが、年齢による層別解析はされていない。

頭頸部がん再照射に関連するシステマティックレビューはいくつか存在するが¹⁷⁻¹⁹⁾、年齢による評価はされていない。IMRTを用いた再照射の報告では、2年局所制御割合52%、2年全生存割合46%、晩期有害事象発現率はGrade 3以上は26%、Grade 5は3.1%であった¹⁷⁾。また、定位放射

線治療を用いた再照射では2年局所生存割合47.3%、2年全生存割合30.0%、晩期有害事象はGrade 3以上は9.6%、Grade 5は4.6%であった¹⁸⁾。一方で、上咽頭がん症例ではあるが、IMRTによる再照射のメタアナリシスでは、Grade5の晩期有害事象(粘膜壊死、内頸動脈破裂、および分枝からの出血)発現率は、33%と著しく高い¹⁹⁾。そのため、高齢口腔がん放射線治療後の再発症例に対する再照射は、選択肢となり得るが、重篤な有害事象発現リスクもあるため慎重な対応が求められる。

●参考文献

- 1) NCCN guidelines-national comprehensive cancer network practice guidelines in oncology version 1.2022, pp ADV-1 to ADV-3, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed December 15, 2021.
- 2) 口腔癌診療ガイドライン改訂合同委員会：口腔癌診療ガイドライン 2019年版第3版。金原出版、東京、155-161, 2019.
- 3) Schwartz GJ, Mehta RH, et al. : Salvage treatment for recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. Head Neck 22 : 34-41, 2000.
- 4) Eckardt A, Barth EL, et al. : Recurrent carcinoma of the head and neck : treatment strategies and survival analysis in a 20-year period. Oral Oncol 40 : 427-32, 2004.
- 5) Schofield CP, Sykes AJ, et al. : Radiotherapy for head and neck cancer in elderly patients. Radiother Oncol 69 : 37-42, 2003.
- 6) Konishi M, Takeuchi Y, et al. : Reirradiation Using 198Au Grain Brachytherapy for Recurrent Oral Cancer Cases Previously Treated by Definitive Radiotherapy. Anticancer Res 42 : 293-300, 2022.
- 7) Yoshimura R, Shibuya H, et al. : Repeat brachytherapy for patients with residual or recurrent tumors of oral cavity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83 : 1198-204, 2012.
- 8) Balermipas P, Hambek M, et al. : Combined cetuximab and reirradiation for locoregional recurrent and inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. Strahlenther Onkol 185 : 775-81, 2009.
- 9) Takiar V, Garden AS, et al. : Reirradiation of Head and Neck Cancers With Intensity Modulated Radiation Therapy : Outcomes and Analyses. Int J Radiat Oncol Biol Phys.95 : 1117-31, 2016.
- 10) Spencer SA, Harris J, et al. : Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck 30 : 281-8, 2008.
- 11) Hayashi Y, Nakamura T, et al. : Re-irradiation using proton beam therapy combined with weekly intra-arterial chemotherapy for recurrent oral cancer. Asia Pac J Clin Oncol. 13 : e394-e401, 2017.
- 12) Takahashi D, Demizu Y, et al. : Multicenter study of re-irradiation using carbon-ions for head and neck malignancies after photon radiotherapy. Cancer Med 11 : 3593-3601, 2022.
- 13) Hayashi K, Koto M, et al. : Feasibility of Re-irradiation using carbon ions for recurrent head and neck malignancies after carbon-ion radiotherapy. Radiother Oncol 136 : 148-153, 2019.
- 14) 喜田 晶洋, 椎葉 正史, 他 : 口腔扁平上皮癌に対するサイバーナイフ治療例の臨床的検討. 日本口腔外科学会雑誌 66 : 124-130, 2020.
- 15) Rwigema JC, Heron DE, et al. : The impact of tumor volume and radiotherapy dose on outcome in previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck treated with stereotactic body radiation therapy. Am J Clin Oncol 34 : 372-9, 2011.
- 16) Ariyoshi Y, Miyatake S, et al. : Boron neutron capture therapy using epithermal neutrons for recurrent cancer in the oral cavity and cervical lymph node metastasis. Oncol Rep 18 : 861-6, 2007.
- 17) Lee J, Shin IS, et al. : Reirradiation with intensity-modulated radiation therapy for recurrent or secondary head and neck cancer : Meta-analysis and systematic review. Head Neck 42 : 2473-2485, 2020.
- 18) Lee J, Kim WC, et al. : Reirradiation using stereotactic body radiotherapy in the management of recurrent or second primary head and neck cancer : A meta-analysis and systematic review. Oral Oncol 107 : 104757, 2020.
- 19) Leong YH, Soon YY, et al. : Long-term outcomes after reirradiation in nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy : A meta-analysis. Head Neck 40 : 622-631, 2018.

CQ
4-8

高齢口腔がん患者の頸部リンパ節転移あるいは遠隔転移に対して、放射線治療は有用か？

A 高齢者口腔がん患者の頸部リンパ節転移あるいは遠隔転移に対して、放射線療法は有用である。その適応に関しては、慎重に検討する必要がある。

推奨の強さ 骨転移による疼痛緩和以外：弱く推奨する
骨転移による疼痛緩和：強く推奨する

エビデンスの確実性 骨転移による疼痛緩和以外：C
骨転移による疼痛緩和：A

合意率 100% (7/7)

解説

口腔がんの頸部リンパ節転移に対して、切除可能かつ患者の状態が手術可能であれば、外科療法が標準治療となる^{1,2)}。しかし、高齢者口腔がん患者は、全身疾患やperformance status (PS)の低下などの背景により、手術療法が困難な場合がある³⁾。高齢口腔がんの頸部リンパ節転移に対しまとまった報告は少ないものの、放射線療法単独または、化学放射線療法は、有用性が報告されている⁴⁻⁷⁾。口腔がんを含む70歳以上の高齢頭頸部がんの根治的放射線治療において、非高齢者と比較し、cancer specific survival (CSS)は統計学的差異を認めなかった(Hazard Ratio 1.01, 95% CI = 0.70-1.47)⁷⁾。

術後照射においては、再発リスク群に対する有用性が報告されている^{8,9)}。頸部制御率やDisease-free survival (DFS)について、年齢による差異は認めなかったとしている⁹⁾。また、定位照射による治療効果判定では、年齢による差異は認めず、病期や計画標的体積(planning target volume: PTV)が有意な因子であったと報告されている¹⁰⁾。

口腔がんに対する緩和照射では、転移巣に対する疼痛緩和、腫瘍巣からの出血も対する止血効果が期待できる。これらに対する照射は、局所に線量を集中でき、短期間での治療が可能で、患者への負担は少ない。遠隔転移に対して、骨転移に対する疼痛緩和は、痛みの制御に有効であったと報告され¹¹⁾、骨転移のガイドラインでもエビデンスの強さはAと高く推奨されている¹²⁾。特に、病的骨折や脊髄圧迫を伴わない骨転移の痛みは、intention to treat (ITT)解析で改善が61~62%、消失は23~24%であったことがランダム化比較試験のメタアナリシスの結果で報告されている¹³⁾。また、骨転移による神経障害性疼痛は、ITT解析で改善が53~61%、消失は26~27%であったとされている¹⁴⁾。肺転移は、頭頸部がんでの頻度は比較的高い。単発の肺転移であれば放射

線治療により制御が可能なこともあり、放射線治療を治療の一つとして検討する¹⁵⁾。

一方で、高齢者において、放射線治療の休止や中止リスクが高い¹⁵⁾。そのため、高齢者総合的機能評価(comprehensive geriatric assessment: CGA)¹⁶⁾やCharlson Comorbidity Index: CCI¹⁷⁾などを用いた客観的評価を用いて、適応を検討する必要がある。

このように、高齢者に対する大規模な比較試験はないものの、高齢口腔がん患者の頸部リンパ節転移に放射線治療は重要な治療の一つである。また、遠隔転移に対しても、適応を考慮すべき治療の一つである。

● 参考文献

- 1) 口腔癌診療ガイドライン改訂合同委員会編：口腔癌診療ガイドライン 2019年版，金原出版，東京，2019.
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 1.2023.
- 3) 吉田祥子，岸本晃治，他：後期高齢者口腔扁平上皮癌症例の臨床的検討．口腔腫瘍 24：103-111, 2012.
- 4) 長谷川巧実，南川勉，他：頸部リンパ節の状態から考えた手術の適応と補助療法．口腔腫瘍 29：198-205, 2017.
- 5) 小林恒，榊宏剛，他：進行口腔癌に対する超選択的動注化学放射線治療について．頭頸部癌 38：300-303, 2012.
- 6) Jilani OK, Singh P, et al. : Radiation therapy is well tolerated and produces excellent control rates in elderly patients with locally advanced head and neck cancers. J Geriatr Oncol 3：10, 2012.
- 7) Sommers LW, Steenbakkers RJHM, et al. : Survival Patterns in Elderly Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients Treated With Definitive Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15：793-801, 2017.
- 8) Bernier J, Cooper JS, et al. : Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers : a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). Head Neck 27：843-850, 2005.
- 9) Dinshaw KA, Agarwal JP, et al. : Head and neck squamous cell carcinoma : the role of post-operative adjuvant radiotherapy. J Surg Oncol 91：48-55, 2005.
- 10) 喜田晶洋，椎葉正史，他：口腔扁平上皮癌に対するサイバーナイフ治療例の臨床的検討．日口外誌 66：124-130, 2020.
- 11) 横内順一，山下慈，他：頭頸部原発癌骨転移に対する放射線治療調査．青森中病医誌 65：53-55, 2020.
- 12) 日本臨床腫瘍学会編：骨転移診療ガイドライン 改訂第2版．南江堂，東京，60-63, 2022.
- 13) Rich SE, Chow R, et al. : Corrigendum to "Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases". Radiother Oncol 126：547-557, 2018.
- 14) Roos DE, Turner SL, et al. : Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05) . Radiother Oncol 75：54-63, 2005.
- 15) Buckley JG, Ferlito A, et al. : The treatment of distant metastases in head and neck cancer--present and future. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 63：259-264, 2001.
- 16) Middelburg JG, Mast ME, et al. : Timed Get Up and Go Test and Geriatric 8 Scores and the Association With (Chemo-) Radiation Therapy Noncompliance and Acute Toxicity in Elderly Cancer Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 98：843-849, 2017.
- 17) 栗田浩：高齢者口腔癌治療の実際と今後の方向性 - 口腔癌治療を健康余命の面から考える -. 口腔腫瘍 29：189-195, 2017.
- 18) Perri F, Ionna F, et al. : Treatment approaches in elderly patients with head and neck cancer. Anticancer Agents Med Chem 13：1383-1390, 2013.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

CQ
4-9

高齢口腔がん患者に対して、緩和照射は有用か？

A 高齢口腔がん患者に対する緩和照射は、症状改善に有効と考えられる。

推奨の強さ 骨転移による疼痛緩和以外；弱く推奨する
骨転移による疼痛緩和；強く推奨する

エビデンスの確実性 骨転移による疼痛緩和以外；C
骨転移による疼痛緩和；A

合意率 100% (7/7)

解説

緩和照射は、腫瘍の増大に伴う疼痛や嚥下障害、出血などの症状を軽減することを目的として行われる¹⁾。緩和照射は、照射線量や回数は根治照射とは異なり、患者の全身状態、腫瘍進展範囲や有害事象も考慮し、8 Gy単回照射や4 Gy/回を5回照射、3Gy/回を10～13回照射する方法などがある¹⁾。

高齢頭頸部がん患者を対象とした研究において、原発巣や頸部転移に対する緩和照射は、Performance Statusの改善、疼痛緩和、嚥下障害の改善、止血といった一定の効果があるが²⁻⁴⁾、年齢と緩和効果との間に有意な相関はなく²⁾、70歳を基準にした単変量解析においても有意差は報告されていない⁴⁾。

緩和照射を行った場合、OS、PFS、局所病変の再増大は、年齢による影響は受けず、有意な予後因子ではないことが示されている^{2,5-7)}。一方、緩和照射に伴う口腔粘膜炎の発生に年齢は影響しないが^{8,9)}、高齢者の方が疼痛に対する寛容度が低いという報告⁸⁾や、70歳以上では口腔粘膜炎が遅延するといった報告がある⁹⁾。

高齢口腔がん患者のみを対象とした骨転移に関する報告はないが、ランダム化比較試験のメタアナリシスでは、病的骨折や脊髄圧迫を伴わない骨転移症例の6割程度が、外照射により疼痛が緩和されたと報告している¹⁰⁾。線量分割法は、8 Gy単回照射、20 Gy/5回や30 Gy/10回の分割照射が用いられている。単回・分割照射間の奏効割合および有害事象発生割合は、有意差が示されていない¹⁰⁾。

最近では、緩和的寡分割放射線治療（QUAD shot）が報告されてきている。QUAD shotは、1日2回3.5～3.7 Gy/回を2日連続照射することを1コースとし、3～6週ごとに計3コース行う¹¹⁾。頭頸部がん患者を対象としたQUAD shotの報告では、53～85%の症例で腫瘍の縮小が認められ、44

～77%で症状改善やQOLの維持または改善が認められている^{2,11,12)}。また、PFSでは、病期や治療完遂が有意な予後因子として挙げられているが、年齢（80歳以上 vs. 80歳未満）は有意な予後因子ではなかった¹²⁾。高齢口腔がん患者を対象としたQUAD shotの安全性および有効性を明確に示すエビデンスは少ないため、さらなる検討が必要である。

●参考文献

- 1) Grewal AS, Jones J, et al. : Palliative Radiation Therapy for Head and Neck Cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 105 : 254-266, 2019.
- 2) Lok BH, Jiang G, et al. : Palliative head and neck radiotherapy with the RTOG 8502 regimen for incurable primary or metastatic cancers. Oral Oncol 51 : 957-962, 2015.
- 3) Ferro M, Macchia G, et al. : Advanced head and neck cancer in older adults : Results of a short course accelerated radiotherapy trial. J Geriatr Oncol 12 : 441-445, 2021.
- 4) Sapienza LG, Ning MS, et al. : Short-course palliative radiation therapy leads to excellent bleeding control : A single centre retrospective study. Clin Transl Radiat Oncol 14 : 40-46, 2019.
- 5) Stevens CM, Huang SH, et al. : Retrospective study of palliative radiotherapy in newly diagnosed head and neck carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81 : 958-963, 2011.
- 6) Nguyen NT, Doerwald-Munoz L, et al. : 0-7-21 hypofractionated palliative radiotherapy : an effective treatment for advanced head and neck cancers. Br J Radiol 88 : 20140646, 2015.
- 7) Bledsoe TJ, Noble AR, et al. : Split-Course Accelerated Hypofractionated Radiotherapy (SCAHR) : A Safe and Effective Option for Head and Neck Cancer in the Elderly or Infirm. Anticancer Res 36 : 933-939, 2016.
- 8) Pignon T, Horiot JC, et al. : No age limit for radical radiotherapy in head and neck tumours. Eur J Cancer 32a : 2075-2081, 1996.
- 9) Elting LS, Cooksey CD, et al. : Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68 : 1110-1120, 2007.
- 10) Rich SE, Chow R, et al. : Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. Radiother Oncol 126 : 547-557, 2018.
- 11) Corry J, Peters LJ, et al. : The 'QUAD SHOT' — a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. Radiother Oncol 77 : 137-142, 2005.
- 12) Toya R, Saito T, et al. : Hypofractionated palliative volumetric modulated arc radiotherapy with the Radiation Oncology Study Group 8502 "QUAD shot" regimen for incurable head and neck cancer. Radiat Oncol 15 : 123, 2020.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

CQ
4-10

高齢口腔がんに対する放射線治療の中断または中止に、特有の因子はあるか？

A

高齢者は、有害事象や併存疾患により影響を受けやすく、放射線治療の中断や中止のリスクも高い可能性がある。

推奨の強さ なし エビデンスの確実性 C 合意率 85.7% (6/7)

解説

口腔がんに対する外照射は、緩和照射を除く多くの症例で1~2カ月の治療期間を要する。そのため、外照射では、有害事象、がんによる症状、全身状態の悪化、患者の希望などによって、中断または中止を余儀なくされる場合がある¹⁻³⁾。頭頸部がん患者が外照射を中断した原因を解析したところ、年齢(75歳以上)は有意な因子ではないという報告もある²⁾。

一方、頭頸部がんに限定した報告ではないが、85歳以上の高齢者では重篤な有害事象が有意に生じやすいため、年齢が放射線治療の中断・中止の理由として挙げられている⁴⁾。高齢者では有害事象が生じやすい⁴⁾点や、口腔がん小線源治療患者を対象とした報告では、高齢者は併存疾患を有し全身状態は脆弱であることが多く⁵⁾、慎重に治療を行う必要がある。

参考文献

- 1) Stevens CM, Huang SH, et al. : Retrospective study of palliative radiotherapy in newly diagnosed head and neck carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 81 : 958-963, 2011.
- 2) Huang SH, O'Sullivan B, et al. : Patterns of care in elderly head-and-neck cancer radiation oncology patients : a single-center cohort study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 79 : 46-51, 2011.
- 3) 西野宏 : 高齢者の癌治療. 頭頸部外科 26 : 169-174, 2016.
- 4) Middelburg JG, Mast ME, et al. Timed Get Up and Go Test and Geriatric 8 Scores and the Association With (Chemo-) Radiation Therapy Noncompliance and Acute Toxicity in Elderly Cancer Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 98 : 843-849, 2017.
- 5) Yoshimura R, Shibuya H, et al. Disease control using low-dose-rate brachytherapy is unaffected by comorbid severity in oral cancer patients. Br J Radiol 84 : 930-938, 2011.

5

薬物療法

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト(初校)

CQ5-1 口腔がんの薬物療法の適応・治療内容を年齢で一律に決定すべきか？

CQ5-2 高齢者口腔がんの放射線療法において、薬物療法の併用は有用か？

CQ5-3 高齢者口腔がんに対する超選択的動注化学放射線療法は有用か？

CQ5-4 高齢者口腔がん患者における薬物療法の適応の判断に、高齢者機能評価は有用か？

口腔がんを含む頭頸部扁平上皮癌に対する薬物療法は、近年飛躍的な進歩を遂げている。口腔・中/下咽頭・喉頭を原発とする頭頸部扁平上皮癌を対象とした複数のランダム化比較試験の結果から、従来の細胞障害性抗がん剤に加え、分子標的薬であるセツキシマブや、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブ・ペムプロリズマブといった新規薬剤による生存期間の延長が示され、本邦においても保険適用となったことで、実地臨床において種々の治療方法が選択可能となった。

局所進行頭頸部扁平上皮癌における薬物療法の意義は、その中心的役割を果たす手術治療・放射線治療の効果を高めるといった、集学的治療の一端を担うことにある。具体的には、①機能・形態温存を目的とした根治的化学放射線療法、②腫瘍減量を目的として根治治療に先立って行う導入化学療法、③再発リスクの低減を目的として手術治療の後に行う術後化学放射線療法、が挙げられる。しかしながら口腔がんにおいては、現時点で①②に関して質の高いエビデンスは存在しないことから、③がその集学的治療の大部分を占めている。術後化学放射線治療については、JCOG1008試験¹⁾の結果により、併用する薬物療法が従来の3週毎投与のシスプラチン(100 mg/m²)から、毎週投与のシスプラチン(40 mg/m²)が新たな標準治療となり比較的 safely 投与できるレジメンが使用可能となったが、高齢患者の集学的治療における薬物療法の併用の意義については一定の見解は得られていない(→薬物療法CQ2)。また上記①として、一部の施設で実施されている動注化学放射線療法の臨床的意義や高齢者へ適用することの妥当性についても一定の見解は得られていない(→薬物療法CQ3)。

再発・転移頭頸部扁平上皮癌における薬物療法の目的は、生存期間の延長・腫瘍縮小による症状緩和・生活の質の維持である。1990年代から用いられてきたプラチナ製剤(シスプラチンまたはカルボプラチン)と5-FUの併用療法(CF/PF)への、抗EGFR抗体であるセツキシマブの上乗せ効果を検討したEXTREME試験²⁾の結果から、CF/PF+セツキシマブが新たな標準治療となった。また他のセツキシマブ併用療法として、第II相試験の結果からパクリタキセル+カルボプラチン+セツキシマブ³⁾やパクリタキセル+セツキシマブ⁴⁾といったレジメンも実地臨床でオプション治療として用いられている。そして、頭頸部扁平上皮癌のkey drugであるプラチナ製剤に抵抗性の病態へのニボルマブの有用性がCheckMate-141試験⁵⁾で示されると、より早期の病態に対する免疫チェックポイント阻害薬の開発が進められた。プラチナ製剤感受性例についてはKEYNOTE-048試験⁶⁾の結果から、従来のCF/PF+セツキシマブに対する、ペムプロリズマブ単剤(combined positive scoreによるPD-L1陽性例のみ)と、CF/PF+ペムプロリズマブ(全体集団)が新たな標準治療となった。上記の経緯から、再発・転移頭頸部扁平上皮癌に対する薬物療法の治療選択肢が増え、かつては困難と考えられていた高齢患者への薬物療法も実施可能となっている。高齢患者の薬物療法においては適切な対象の選定やレジメンの選択が課題であり(→薬物療法CQ5-1)、個々の高齢患者における薬物療法の適応判断に高齢者機能評価を用いることの有用性についても検討が必要と考えられる(→薬物療法CQ5-4)。

● 文献検索

本提言に係る文献検索は日本医学図書館協会に協力を依頼し、医学中央雑誌、PubMed、Cochrane Libraryを用いて検索を行った(各CQにおける検索結果は末尾に記載)。さらに各委員によるハンドサーチで必要な文献を

収集した。

● 参考文献

- 1) Kiyota N, Tahara M, et al. : Weekly Cisplatin Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008) : A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 40 : 1980-1990, 2022.
- 2) Vermorken JB, Mesia R, et al. : Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 359 : 1116-1127, 2008.
- 3) Tahara M, Kiyota N, et al. : Phase II trial of combination treatment with paclitaxel, carboplatin and cetuximab (PCE) as first-line treatment in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CSPOR-HN02) . Ann Oncol 29 : 1004-1009, 2018.
- 4) Hitt R, Irigoyen A, et al. : Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. Ann Oncol 23 : 1016-22, 2012.
- 5) Ferris RL, Blumenschein GJr, et al. : Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 375 : 1856-1867, 2016.
- 6) Burtneess B, Harrington KJ, et al. : Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048) : a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 394 : 1915-1928, 2019.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト(初校)

CQ
5-1

口腔がんの薬物療法の適応・治療内容を年齢で一律に決定すべきか？

A

口腔がんの薬物療法の適応・治療内容を年齢で一律に決定しないことを推奨する。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

二次スクリーニングを終えて、本CQに直結する口腔がんのみを対象とした前向き試験は存在しなかった。そこで口腔がんを含む頭頸部扁平上皮癌を対象とした文献のうちランダム化比較試験(RCT)のサブグループ解析7編¹⁻⁷⁾、post hoc研究1編⁸⁾、後方視的検討3編⁹⁻¹¹⁾、前向き観察研究2編^{12, 13)}を採用し、細胞障害性抗がん剤を含む薬物療法と抗programmed death-1 (PD-1)抗体単剤療法を区別し、その有効性と安全性に年齢が及ぼす影響について定性的システマティックレビューを行った。

細胞障害性抗がん剤を含む薬物療法の有効性は、再発・転移頭頸部扁平上皮癌 (RM-HNSCC)におけるシスプラチンまたはカルボプラチン+5-FU療法 (CF/PF) に対するセツキシマブの上乗せ効果を示したEXTREME試験のサブグループ解析⁶⁾において、65歳未満では全生存期間 (OS)の上乗せ効果を認めた [ハザード比 (HR) : 0.74, 95%信頼区間 (CI) : 0.59-0.94] が、65歳以上の高齢者では上乗せ効果が乏しい (HR : 1.07, 95% CI : 0.65-1.77) という結果であった。プラチナ製剤感受性のRM-HNSCCにおけるペムプロリズマブ単剤およびCF/PF+ペムプロリズマブ療法のCF/PF+セツキシマブ療法に対する優越性を示したKEYNOTE-048試験のサブグループ解析²⁾では、CF/PF+ペムプロリズマブ療法は、65歳未満・65歳以上のいずれにおいてもCF/PF+セツキシマブ療法に対するOSの優越性が示された [65歳未満 ; HR : 0.74 (95% CI : 0.57-0.94), 65歳以上 ; HR : 0.54 (95% CI : 0.39-0.76)]。またCF/PF+セツキシマブ療法の市販後前向き観察試験¹³⁾の多変量解析では、65歳未満と65歳以上で1年生存割合に有意差を認めなかった (41.0% vs. 51.4%, p=0.3884)。一方、安全性は、RM-HNSCCに対するシスプラチン+パクリタキセルまたは、5-FUを投与した2つのRCTの統合解析¹¹⁾で、65歳未満に比べて65歳以上における治療関連有害事象 (Grade ≥ 3) の発生割合が高い傾向が示された (血小板減少 : 12% vs. 26%, p=0.0097 ; 下痢 : 3% vs. 17% ; p=0.0002 ; 腎障害 : 2% vs 8%, p=0.04)。以上を踏まえた定性的システマティックレビューの結果、高齢者口腔がんに対する細胞障害性抗がん剤を含む薬物療法の導入は、有害事象のリスクが高まる可能性があるが、その実施を妨げるものではなく、有効性を得るためには適切な患者選択と有害事象の管理が必要不可欠と考えられた。

抗PD-1抗体単剤療法の有効性は、プラチナ製剤抵抗性のRM-HNSCCにおけるニボルマブ療法の有用性を示したCheckMate141試験のpost hoc解析⁸⁾の結果、65歳未満と比較して65歳以上におけるOSの上乗せ効果が乏しい傾向が認められた (65歳未満 ; HR : 0.63, 95% CI : 0.47-0.84, 65歳以上 ; HR : 0.75, 95% CI : 0.51-1.12)。ペムプロリズマブ療法については、先述のKEYNOTE-048試験²⁾のサブグループ解析で、CF/PF+セツキシマブ療法に対するOSのハザード比は65歳未満と65歳以上で同程度であった [65歳未満 ; HR : 0.81 (95% CI : 0.65-1.01), 65歳以上 ; HR : 0.82 (95% CI : 0.61-1.10)]。またリアルワールドデータとして、本邦から報告されたニボルマブ療法の有効性に関する多施設共同研究¹⁰⁾でも、65歳未満と65歳以上でOS (中央値 : 8.6 vs. 9.7カ月, p=0.36)、無増悪生存期間 (中央値 : 4.2 vs. 3.0カ月, p=0.53)、奏効割合 (18.4 vs. 10.3%, p=0.29) のいずれも同程度であった。一方、安全性は、先述の本邦の多施設共同研究¹⁰⁾において、65歳以上の間質性肺疾患 (全グレード) の発生割合は、65歳未満と比較して高い (4.1 vs. 20.5%, p=0.02) と報告されている。しかし、本邦で実施されたニボルマブ療法の市販後調査¹²⁾における治療関連有害事象 (全グレード) の発生割合は、65歳未満で33.3% (95% CI : 28.1-38.8)、65歳以上75歳未満で38.9% (95% CI : 32.3-45.7)、75歳以上では39.5% (95% CI : 28.4-51.4) という年齢層も同程度であった。以上を踏まえた定性的システマティックレビューの結果、高齢者口腔がんに対する抗PD-1抗体単剤療法の有効性・安全性は、ともに非高齢者と概ね同等であると考えられた。

今回採用された文献は、臨床試験のpost-hoc解析や後方視的検討のデータであることから、様々なバイアスが含まれており、エビデンスレベルは弱いという点に注意が必要である。また、一般に、臨床試験に登録される患者は、全身状態が良好で併存症が少なく、日常臨床における治療対象とは異なる集団であることも理解しておく必要がある。日常臨床においては、高齢であるということだけで薬物療法の可否や内容を決定するのではなく、患者の全身状態や臓器機能・併存症などを考慮し、本人・家族との協議を踏まえて、慎重に治療方針を検討することが望ましい。本CQに対する、より正確な推奨度を決定するためには、幅広い年齢層の口腔がん患者を対象としたリアルワールドデータによるエビデンスの創出が求められる。

● 参考文献

- 1) Guo Y, Luo Y, et al. : First-line treatment with chemotherapy plus cetuximab in Chinese patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck : Efficacy and safety results of the randomised, phase III CHANGE-2 trial. Eur J Cancer 156 : 35-45, 2021.
- 2) Burtneess B, Harrington KJ, et al. : Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048) : a randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet 394 : 1915-1928, 2019
- 3) Cohen EEW, Soulières D, et al. : Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040) : a randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet 393 : 156-167, 2019.
- 4) Ferris RL, Blumenschein GJr, et al. : Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 375 : 1856-1867, 2016.
- 5) Cohen EE, Karrison TG, et al. : Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 32 : 2735-2743, 2014.

- 6) Vermorken JB, Mesia R, et al. : Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 359 : 1116-1127, 2008.
- 7) Zhong LP, Zhang CP, et al. : Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. : J Clin Oncol 31 : 744-751, 2013.
- 8) Saba NF, Blumenschein GJr, et al. : Nivolumab versus investigator's choice in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck : Efficacy and safety in CheckMate 141 by age. Oral Oncol 96 : 7-14, 2019.
- 9) Saleh K, Auperin A, et al. : Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in elderly patients (≥ 70 years) with squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer 157 : 190-197, 2021.
- 10) Kondo T, Okamoto I, et al. : Age-based efficacy and safety of nivolumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma : A multicenter retrospective study. Asia Pac J Clin Oncol 16 : 340-347, 2020.
- 11) Argiris A, Li Y, et al. : Outcome of elderly patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 22 : 262-268, 2004.
- 12) Tahara M, Kiyota N, et al. : Real-world safety and effectiveness of nivolumab for recurrent or metastatic head and neck cancer in Japan : a post-marketing surveillance. Int J Clin Oncol 26 : 1619-1627, 2021.
- 13) Guigay J, Chamorey E, et al. : Observational, prospective, phase 4 study in patients with first-line recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with cetuximab and platinum-based therapy : DIRECT. Cancer Rep (Hoboken) 5 : e1467, 2022.

CQ
5-2

高齢者口腔がんの放射線療法において、薬物療法の併用は有用か？

A

高齢者口腔がん患者に対する放射線療法に薬物療法の併用は、慎重に適応を判断することを推奨する。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

5

解説

口腔がんに限定した報告がないため、頭頸部がんの文献をもとに定性的システマティックレビューを行った。

頭頸部がん術後補助療法におけるシスプラチン投与方法について、3週ごとに100mg/m²投与を3サイクル行う方法と、毎週40mg/m²投与を7サイクル行う方法を比較したJCOG1008試験が報告されている。本試験のサブグループ解析では、65歳以上の症例において両群のoverall survival (OS), recurrence-free survival (RFS) に有意差は示されなかった [OSのハザード比 (HR) : 0.76 {95%信頼区間 (CI) : 0.36-1.61}, RFSのHR : 0.88 (95% CI : 0.47-1.65)]¹⁾。

一方、頭頸部癌を対象とした101編のランダム化比較試験 (RCT) を用いたメタアナリシスのサブグループ解析では、70歳以上では薬物療法の併用によりOSおよびevent-free survival (EFS) の延長効果が乏しいことが報告されている [70歳以上OSのHR : 0.97 (95% CI : 0.81-1.16), EFSのHR : 0.97 (95% CI : 0.75-1.08)]²⁾。頭頸部がんにおけるシスプラチン併用放射線療法に抗上皮成長因子受容体 (EGFR) 抗体ニモツズマブを併用したRCTのサブグループ解析では、60歳以上の患者のOSおよびprogression-free survival (PFS) においてニモツズマブの上乗せ効果は示されなかった [OSのHR : 1.10 (95% CI : 0.68-1.77), PFSのHR : 0.81 (95% CI : 0.50-1.31)]³⁾。

頭頸部がんにおいてシスプラチン+5-FUとシスプラチン+パクリタキセルの2剤併用放射線療法を比較したRCTのサブグループ解析では、70歳以上では、OSおよびdisease-free survival (DFS) に有意差は示されなかった [OSのHR : 1.50 (95% CI : 0.48-4.67), DFSのHR : 0.94 (95% CI : 0.33-2.65)]⁴⁾。ただし、いずれも口腔がん患者のみを対象にした臨床試験ではない。

高齢口腔がん患者を対象とした薬物療法併用による有害事象の発症リスクの報告はなかったが、高齢者の脆弱性を考慮し慎重に適応を判断する必要がある。

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト (初校)

● 参考文献

- 1) Kiyota N, Tahara M, et al. : Weekly Cisplatin Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008) : A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 40 : 1980-1990, 2022.
- 2) Lacas B, Carmel A, et al. : Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC) : An update on 107 randomized trials and 19, 805 patients, on behalf of MACH-NC Group. Radiother Oncol 156 : 281-293, 2021.
- 3) Patil VM, Noronha V, et al. : A randomized phase 3 trial comparing nimotuzumab plus cisplatin chemoradiotherapy versus cisplatin chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer. Cancer 125 : 3184-3197, 2019.
- 4) Fietkau R, Hecht M, et al. : Randomized phase-III-trial of concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer comparing dose reduced radiotherapy with paclitaxel/cisplatin to standard radiotherapy with fluorouracil/cisplatin : The PacCis-trial. Radiother Oncol 144 : 209-217, 2020.

CQ
5-3

高齢者口腔がんに対する超選択的動注化学放射線療法は有用か？

A

手術を拒否あるいは希望しない高齢進行口腔扁平上皮癌症例に対する超選択的動注化学放射線療法は、臓器を温存する可能性がある治療法であるが、効果と安全性に関するエビデンスは乏しく、実施に際しては十分な経験のある施設で適応を慎重に検討する。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 D 合意率 100% (7/7)

解説

口腔がんに対する超選択的動注化学療法は、Seldinger法を用いた大腿動脈経由で外頸動脈の腫瘍栄養動脈に直接カテーテルを挿入する超選択的動注化学療法と、浅側頭動脈あるいは後頭動脈経由で腫瘍栄養血管にカテーテルを挿入する逆行性超選択的動注化学療法がある。Seldinger法は腫瘍の栄養動脈に高用量のシスプラチンの動注を行い、同時にシスプラチンの中和剤であるチオ硫酸ナトリウムを静注することによって副作用を軽減し、毎週の超選択的動注化学療法を行う方法であり、1980年代から頭頸部がんに対して行われるようになった。しかし、カテーテル関連による脳神経障害を含むgrade 4, 5の治療関連有害事象が生じており、このような重篤な治療関連有害事象は経験豊富な施設より経験の浅い施設の方が多いことから、動注化学放射線療法は経験豊富な施設での治療が望ましい¹⁾。一方、逆行性超選択的動注化学放射線療法は、1990年代から主に本邦で行われており、各施設でシスプラチン、ネダプラチン、ドセタキセルなどの薬物を毎週、あるいは連日投与するなど、その治療レジメンは多彩である。

局所進行頭頸部扁平上皮癌を対象に、放射線療法の併用療法としてSeldinger法を用いた超選択的動注化学療法（70Gy, シスプラチン：150 mg/m²/w × 4）と全身化学療法（70 Gy, シスプラチン：100 mg/m²/3w × 3）のランダム化比較試験が行われ、局所制御期間（locoregional control : LRC）、無病生存期間（disease free survival : DFS）、全生存期間（overall survival : OS）は、超選択的動注化学療法群と全身化学療法群で差がなかった²⁾。本報告では高齢者に対する予後や治療関連有害事象に関する解析は行われていない。一方、本邦ではT4aN0M0またはT4bN0M0の局所進行上顎洞扁平上皮癌に対するSeldinger法を用いたシスプラチンの超選択的動脈化学療法（100 mg/m²/w × 7）と放射線同時併用療法（70 Gy）の安全性と有効性を評価するJCOG1212試験が行われた。T4aN0上顎洞扁平上皮癌65名（男性54人、女性11人）、年齢中央値は64歳（40～78歳）に対し、不適格患者1名を除外した後に64名を対象としたところ、3年OSは82.8% [90%信頼区間（CI）：73.4-89.2%] と良好な治療成績が示された³⁾。本報告では高齢者に対する予後や治

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

療関連有害事象に関する解析は行われていない。

高齢者口腔扁平上皮癌を対象とした超選択的動注化学放射線療法は、本邦から後ろ向き観察研究の報告が2編ある^{4,5)}。80歳から88歳の口腔扁平上皮癌31例（II期6例, III期6例, IVA期17例, IVB期2例）に対し、浅側頭動脈/後頭動脈経由の逆行性超選択的動注化学放射線を行った報告では、3年OS・LRCはそれぞれ78%と81%であり、多変量解析においてperformance status 1以上でLRCが不良という結果であった [ハザード比 (HR) : 9.954 (95% CI : 1.058-69.672)]。グレード3の急性期治療関連有害事象は、口腔粘膜炎22例 (71%)、好中球減少症16例 (52%)、放射線性皮膚炎11例 (35%) であり、グレード3の晩期治療関連有害事象は放射線性骨髄炎1例 (3%) であった⁴⁾。75歳から90歳の口腔扁平上皮癌42例（II期2例, III期6例, IV期34例）に対し、陽子線併用逆行性超選択的動注化学療法を行った報告では、治療完遂割合が90% (38/42) であったが、内2例は治療関連有害事象以外の要因による治療中止であった。また、3年OS・局所制御 (local control : LC)・無増悪生存 (progression free survival : PFS)・疾患特異的生存 (disease specific survival : DSS) は、それぞれ56%, 69%, 32%, 67%であった。多変量解析では、80歳以上とN2b以上でOSが不良な傾向が認められた [80歳以上HR : 4.296 (95% CI : 1.573-11.734), N2b以上HR : 3.120 (95% CI : 1.231-7.907)]。グレード3の急性期治療関連有害事象は、白血球減少症6例 (14%)、貧血5例 (12%)、急性腎障害1例 (2%)、口腔粘膜炎18例 (42%) であり、グレード3の晩期治療関連有害事象は嚥下障害6例 (14%)、放射線性骨髄炎1例 (2%) であった⁵⁾。

口腔扁平上皮癌を対象とする超選択的動注化学放射線療法で、年齢を因子として予後の解析を行っている報告が、高齢者口腔扁平上皮癌を対象とした上述を含め4編ある⁴⁻⁷⁾。口腔がん患者の年齢のカットオフ値を83歳⁴⁾、80歳⁵⁾、73歳⁶⁾、61歳⁷⁾とした層別解析では、「80歳以上」と「上顎歯肉癌症例の73歳以上」でOSが不良であったと報告されているが^{5,6)}、他2編では差は認められなかった^{4,7)}。

頭頸部扁平上皮癌125症例に対し、Seldinger法による超選択的動注化学放射線療法を行った報告では、治療関連有害事象を年齢で層別解析したところ、55歳以上でグレード3, 4の口腔乾燥を多く出現していたが、口腔粘膜炎・放射線性骨髄炎・2カ月以上の経管栄養の継続については差を認めなかった⁸⁾。

高齢者口腔がん患者で全身状態から手術適応が無い症例は、同様に超選択的動注化学放射線療法の適応が困難となることが多い。切除可能な口腔がんの標準治療は手術であり、超選択的動注化学放射線療法は「手術の適応があるが患者希望で手術拒否」症例に対する一つの治療選択肢となるが、上述のデータから、N2以上などの頸部再発・遠隔転移リスクが高い症例や、80歳以上の症例では、メリットが乏しい可能性がある。特に高齢者口腔がん患者は、併存症、認知機能、期待余命から、患者だけではなく家族を含めて治療法を協議し、症例ごとに超選択的動注化学放射線療法の適応を慎重に検討する必要がある。

● 参考文献

1) Robbins KT, Kumar P, et al. : Supradose Intra-Arterial Cisplatin and Concurrent Radiation Therapy for the Treatment of Stage IV Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Is Feasible and Efficacious in a Multi-

Institutional Setting : Results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615. J Clin Oncol 231 : 1447-1454, 2005.

2) Rasch CR, Hauptmann M, et al. : Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer : Results of a randomized phase 3 trial. Cancer 116 : 2159-65, 2010.

3) Homma A, Mikami M, et al. : Dose-Finding and Efficacy Confirmation Trial of the Superselective Intra-arterial Infusion of Cisplatin and Concomitant Radiation Therapy for Locally Advanced Maxillary Sinus Cancer (JCOG1212) : Results of the Efficacy Confirmation Phase in Patients with T4aN0M0. Int J Radiat Oncol Biol Phys 118 : 1271-1281, 2024.

4) Hayashi Y, Mitsudo K, et al. : Clinical outcomes of retrograde intra-arterial chemotherapy concurrent with radiotherapy for elderly oral squamous cell carcinoma patients aged over 80 years old. Radiat Oncol 12 : 112, 2017.

5) Kitabatake T, Takayama K, et al. : Treatment outcomes of proton beam therapy combined with retrograde intra-arterial infusion chemotherapy for locally advanced oral cancer in the elderly. Int J Oral Maxillofac Surg 51 : 1264-1272, 2022.

6) Hayashi Y, Osawa K, et al. : Prognostic factors and treatment outcomes of advanced maxillary gingival squamous cell carcinoma treated by intra-arterial infusion chemotherapy concurrent with radiotherapy. Head Neck 41 : 1777-1784, 2019.

7) Mitsudo K, Hayashi Y, et al. : Chemoradiotherapy using retrograde superselective intra-arterial infusion for tongue cancer : analysis of therapeutic results in 118 cases. Oral Oncol 79 : 71-77, 2018.

8) Van den Broek GB, Balm AJ, et al. : Relationship between clinical factors and the incidence of toxicity after intra-arterial chemoradiation for head and neck cancer. Radiother Oncol 81 : 143-150, 2006.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

CQ
5-4

高齢者口腔がん患者における薬物療法の適応の判断に、高齢者機能評価は有用か？

A

高齢者口腔がん患者における薬物療法の適応の判断に、高齢者機能評価を用いることを推奨する。

推奨の強さ 弱く推奨する Eビデンスの確実性 D 合意率 100% (7/7)

解説

高齢者の特徴として、身体機能の低下・認知機能の低下・併存疾患の存在・生活機能の低下・経済的問題・社会/家族関係の変化が挙げられる。しかし、高齢者の身体機能は個人差が大きく年齢だけで判断することは困難であり、がん薬物療法を行うにあたり適切な判断基準が必要とされている。しかしながら、頭頸部がんに関する各種診療ガイドライン¹⁻³⁾では、高齢者に対する薬物療法の適応を判断する明確な基準は示されておらず、performance statusや臓器機能の他、患者を取り巻く生活環境や、患者・家族の治療に関する考え方などを踏まえて総合的に判断することが推奨されている。こうした判断は各臨床医の裁量による主観的な判断であるため一般化できないという問題点があり、薬物療法の適応を客観的に判断できる指標の確立が求められている。そこで、高齢口腔がん患者に対する薬物療法の適応の判断基準として、高齢者機能評価（GA）が有用であるかを検証した。しかしながら、薬物療法におけるGAの有用性を、高齢口腔がん患者に限定して検討した文献は抽出されなかったため、他領域を含め各種ガイドラインにおける薬物療法に際してのGAの考え方と、口腔がんという疾患の特異性を加味したGAの課題について以下に示す。

日本がんサポーターケア学会は、高齢頭頸部がん患者に対する薬物療法の適応をGAにより判断することは、安全性の向上に寄与する可能性があることをKalsiらの文献を引用し指摘しており^{6,7)}、国内外の各種ガイドラインでも、高齢がん患者に対する薬物療法に際して、GAを行うことを推奨している^{1,4,5,8-13)}。しかし、GAの実施は煩雑で評価に時間を要すること、評価ツールの選択や判定基準が明確に規定されていないという問題点がある。The National Comprehensive Cancer Network（NCCN）の高齢者がん診療に関するガイドラインでは、すべての高齢者に何らかのGAを実施するよう求めているが、その実施の負担を踏まえて、治療の忍容性に不安がない場合は簡易的なスクリーニングツールを用いたGAを行い、不安がある場合は包括的なGAを実施し、脆弱な項目が改善可能であれば治療介入を行うことを推奨している¹³⁾。

簡易スクリーニングツールには、G8^{14,15)}（身体機能・薬剤・栄養・気分/精神：所要時間約3分）、Vulnerable Elders Survey（VES-13）^{16,17)}（身体機能：所要時間約3分）、Flemish version of the Triage Risk Screening Tool（fTRST）¹⁸⁾（身体機能・薬剤・栄養・認知機能・気分：所要時

間約3分）、MINI-COG¹⁹⁾（認知機能：所要時間約5分）、Vitality index²⁰⁾（意欲：所要時間3分）がある。日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）では、高齢者研究で用いるGAツールを3段階に設定している²¹⁾。LEVEL-1は必須のGAとしスクリーニングツールであるG8を挙げ、LEVEL-2は実施を推奨するGAとしIADL、CCI、MINI-COG、居住状況を提示し、LEVEL-3は試験の特性にあわせて選択するGAとしActivities of Daily Living（ADL：手段的日常生活動作）、Mini Nutritional Assessment（MNA：栄養状態）、Mini-Mental State Examination（MMSE：認知機能）、Geriatric Depression Scale（GDS：気分）、薬剤、社会支援、老年症候群（転倒、せん妄、失禁、骨粗鬆症など）を示している。

国際老年腫瘍学会（SIOG）は、老化や機能低下の指標の多くが、がん自体によっても影響を受ける可能性を指摘している⁴⁾。口腔は、生命維持に大きな影響を与える摂食嚥下機能、社会活動に影響を与える構音機能や審美性を有している。そのため、高齢者口腔がん治療に際し、上記GAに加え、口腔の特異性を反映した口腔機能・生活の質（QoL）、医療経済評価（費用対効果）を含めた多角的視点から、がん薬物療法の適応や治療強度を判断する基準を開発する必要がある。また、薬物療法ごとに発生する有害事象や重篤度は異なるため、今後は薬物療法の治療開発のなかで、その基準が治療適応の判断材料として有用かについて検討していくことが望まれる。

参考文献

- 1) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
- 2) 口腔癌診療ガイドライン改訂合同委員会編：口腔癌診療ガイドライン 2023年版 金原出版 2023.
- 3) 日本頭頸部癌学会編：頭頸部癌診療ガイドライン 2022年版 金原出版 2022.
- 4) Wildiers H, Heeren P, et al. : International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. J Clin Oncol 32 : 2595-2603, 2014.
- 5) Mohile SG, Dale W, et al. : Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy : ASCO Guideline for Geriatric Oncology. J Clin Oncol 36 : 2326-2347, 2018.
- 6) Kalsi T, Babic-Illman G, et al. : Practical Assess The impact of comprehensive geriatric assessment interventions on tolerance to chemotherapy in older people. Br J Cancer 112 : 1435-1444, 2015.
- 7) 日本がんサポーターケア学会編：高齢者がん医療 Q&A 臓器別編. 1版, 金原出版, 27-30, 2020.
- 8) Wildiers H, Heeren P, et al. : International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. J Clin Oncol 32 : 2595-2603, 2014.
- 9) Mohile SG, Dale W, et al. : Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy : ASCO Guideline for Geriatric Oncology. J Clin Oncol 36 : 2326-2347, 2018.
- 10) 日本がんサポーターケア学会 / 厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業「高齢者がん診療指針策定に必要な基盤整備に関する研究」/ 高齢者がん医療協議会（コンソーシアム）編：高齢者がん医療 Q & A 総論. <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000991069.pdf>
- 11) 日本臨床腫瘍学会, 日本癌治療学会編：高齢者のがん薬物療法ガイドライン. 1版, 南江堂, 東京, 2-6, 2019.
- 12) 高齢者がん診療ガイドライン委員会：高齢者がん診療ガイドライン 2022年版. 28-37, 2022. http://www.chotsg.com/saekigroup/goggles_cpg_2022.pdf
- 13) NCCN guidelines Older Adult Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/older_adult.pdf
- 14) Bellera CA, Rainfray M, et al. : Screening older cancer patients : first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann Oncol 23 : 2166-2172, 2012.
- 15) Soubeyran P, Bellera C, et al. : Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology : The ONCODAGE project. J Clin Oncol 29 : 9001, 2011.

80 5. 薬物療法

- 16) Saliba D, Elliott M, et al. : The Vulnerable Elders Survey : a tool for identifying vulnerable older people in the community. J Am Geriatr Soc 49 : 1691-1699, 2001.
- 17) Luciani A, Ascione G, et al. : Detecting disabilities in older patients with cancer : comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elders survey-13. J Clin Oncol 28 : 2046-2050, 2010.
- 18) Kenis C, Decoster L, et al. : Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. J Clin Oncol 32 : 19-26, 2014.
- 19) Borson S, Scanlan JM, et al. : The Mini-Cog as a screen for dementia : validation in a population-based sample. J Am Geriatr Soc 51 : 1451-1454, 2003.
- 20) Toba K, Nakai R, et al. : Vitality Index as a useful tool to assess elderly with dementia. Geriatr Gerontol Intern 2 : 23-29, 2002.
- 21) 日本臨床腫瘍研究グループ : JCOG 高齢者研究委会 .
https://jcog.jp/A_020_0010_39.pdf

6

支持療法

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

- CQ6-1** 高齢口腔がん患者における胃瘻栄養は経鼻栄養と比べて誤嚥性肺炎の低減に有効か？
- CQ6-2** 高齢口腔がん患者における周術期の口腔ケアは術後合併症の低減に有効か？
- CQ6-3** 高齢口腔がん患者への化学療法や放射線療法時における口腔ケアは合併症の低減に有効か？
- CQ6-4** 高齢口腔がん患者における化学療法、放射線療法に伴う口腔粘膜炎に対してステロイド製剤は有用か？
- CQ6-5** 高齢口腔がん患者における化学療法、放射線療法に伴う口腔粘膜炎に対して口腔粘膜被覆材は有用か？

口腔がん患者に対するいかなる治療法も、予備力の低下した高齢者にとって合併症のリスクが高くなる可能性がある。支持療法とは、がん治療で生じる有害事象を軽減または予防する治療であるが、口腔がん治療において高齢者のみを対象とした支持療法の指針は存在しない。一方高齢者は、併存疾患を有していることが多く、身体機能や認知機能の低下が治療への忍容性を低下させる可能性がある。さらに、高齢者は治療力と免疫力が低下しており、治療後の合併症が遷延化しやすく、患者のQOLや治療成績に影響が及ぶ恐れがある。以上のことから、高齢口腔がん患者における支持療法の意義は、患者の回復能の補助と合併症の軽減・予防に務めるとともに、治療完遂率を高め、QOLと治療成績の向上に寄与することにある。

嚥下能力の低下した高齢者では誤嚥性肺炎を生じやすい。病院や施設入所中の高齢者を対象として口腔ケアを行うと、肺炎による死亡率や肺炎の頻度が低下することが報告されている¹⁾。これは、不良な口腔衛生状態や口腔機能の低下が肺炎の発症に繋がることを示しており、近年、周術期の口腔ケアの重要性も広く認識されるようになった。多くの高齢口腔がん患者では、がん治療に伴う口腔機能の低下のため、経鼻栄養に頼らざるを得ない場合がある。一方経鼻栄養は、誤嚥性肺炎発症のリスク因子となる可能性を有している。

高齢口腔がん患者は、耐術能の低下のため化学療法や放射線療法を選択する機会が多く²⁾、化学療法や放射線療法時にはしばしば口腔粘膜炎が生じる。口腔粘膜炎による疼痛は口腔機能を低下させ、経管栄養の必要性やオピオイド使用量の増加に繋がり、ひいてはがん治療の中止に至ることもある³⁻⁵⁾。よって、口腔粘膜炎の適切なマネジメントは高齢口腔がん患者に対する治療を成功に導くうえで極めて重要である。「MASCC/ISOO粘膜障害ガイドライン最新版」の総括⁶⁾によれば、「基本的な口腔ケア」はがん治療を受けている患者にとって重要なベストプラクティスであるが、質の高い研究によるエビデンスは限られている、と述べられている⁵⁾。しかし高齢口腔がん患者では、上記の通り化学療法や放射線療法を選択することが多く、口腔粘膜炎に対する支持療法が治療完遂率や治療成績に影響を及ぼす恐れがある。よって今回、口腔粘膜炎対策を重視し、「口腔ケア」, 「ステロイド製剤」, 「口腔粘膜被覆材」にフォーカスを当ててCQを設定し、推奨文を作成した。

● 参考文献

- 1) Sjögren P, Nilsson E, et al. : A systematic review of the preventive effect of oral hygiene on pneumonia and respiratory tract infection in elderly people in hospitals and nursing homes : effect estimates and methodological quality of randomized controlled trials. J Am Geriatr Soc 56 : 2124-2130, 2008.
- 2) 名生邦彦, 道泰之, 他 : 80歳以上の超高齢者口腔扁平上皮癌症例の臨床的検討. 口腔腫瘍学会雑誌 26 : 45-52, 2014.
- 3) Sonis ST, Oster G, et al. : Oral Mucositis and the Clinical and Economic Outcomes of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. J Clin Oncol 19 : 2201-2205, 2001.
- 4) Vera-Llonch M, Oster G, et al. : Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. Support Care Cancer 15 : 491-496, 2007.
- 5) 曾我賢彦 : 「MASCC/ISOO 口腔粘膜障害のマネジメントに関する臨床ガイドライン (2019-2020 改訂版)」公式日本語訳概要の解釈について. 日本口腔内科学会雑誌 28 : 41-49, 2022.
- 6) Elad S, Cheng KKF, et al. : MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer 126 : 4423-4431, 2020.

CQ
6-1

高齢口腔がん患者における胃瘻栄養は経鼻栄養と比べて誤嚥性肺炎の低減に有効か？

A

高齢口腔がん患者に対し、経鼻栄養よりも胃瘻栄養の方が誤嚥性肺炎のリスク低減に有効である可能性がある。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

口腔がん患者は、周術期に経口摂取が不良となり経腸栄養を余儀なくされる場合がある。代表的な経腸栄養ルートとして経皮的胃瘻と経鼻胃管がある。高齢者の合併症として誤嚥性肺炎が挙げられるが、経鼻胃管は生理的な食物の通過点である口腔や咽頭に異物が存在するため、肺炎の発症リスクが高まることが危惧されてきた。一方、経皮的胃瘻は外科処置を必要とするが、誤嚥性肺炎の発症リスクを軽減できる可能性がある。そこで、高齢口腔がん患者における胃瘻栄養と経鼻栄養の誤嚥性肺炎の発症リスクについての検証を行った。

高齢口腔がん患者を対象としたRCTはなかった。一方、口腔がんや頭頸部がん患者を対象とした化学放射線療法時の胃瘻栄養と経鼻栄養の有用性を比較検討した報告は複数存在し¹⁻⁶⁾、誤嚥性肺炎の発症頻度は胃瘻栄養の方が低いという報告が認められた^{1,2)}。しかし、これらの報告は対象患者数が90例と32例であり十分な症例数とは言い難く、口腔がん患者が含まれていない報告もあった¹⁾。また、いずれも高齢患者の割合は不明であった。

以上より、高齢口腔がん患者における胃瘻栄養は、経鼻栄養と比較して誤嚥性肺炎のリスク低減に有効である可能性があるが、十分な検証はなされていない。

● 参考文献

- 1) Magné N, Marcy PY, et al. : Comparison between nasogastric tube feeding and percutaneous fluoroscopic gastrostomy in advanced head and neck cancer patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 258 : 89-92, 2001.
- 2) Sobani ZA, Ghaffar S, et al. : Comparison of outcomes of enteral feeding via nasogastric versus gastrostomy tubes in post operative patients with a principle diagnosis of squamous cell carcinoma of the oral cavity. J Pak Med Assoc 261 : 1042-1045, 2011.
- 3) Nugent B, Lewis S, et al. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev 2013, CD007904, 2013.
- 4) Wang J, Liu M, et al. : Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for patients with head and neck cancer : a systematic review. J Radiat Res 55 : 559-67, 2014.
- 5) Bishop S, Reed WM. The provision of enteral nutritional support during definitive chemoradiotherapy in head

and neck cancer patients. J Med Radiat Sci 62 : 267-76, 2015.

- 6) Bossola M, Antocicco M, et al. : Tube feeding in patients with head and neck cancer undergoing chemoradiotherapy : A systematic review. J Parenter Enteral Nutr 46 : 1258-1269, 2022.

CQ
6-2

高齢口腔がん患者における周術期の口腔ケアは術後合併症の低減に有効か？

A 口腔がん患者に対する周術期の口腔ケアは、術後肺炎や術後創部感染のリスクを低減させるため、高齢口腔がん患者にも有用である可能性がある。

推奨の強さ 強く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

6

解説

口腔がんに対する外科療法では、術野が口腔常在菌に曝露されるという特徴がある。頸部郭清術や再建手術を伴う場合は、口腔と頸部が交通し、術後感染に十分な配慮が必要である。これまで死亡率を少なくする術式や抗菌薬の予防投与が行われているが、苦慮する症例も散見される¹⁻³⁾。また、患者の併存疾患の存在によって外科療法後の術後合併症の発症リスクが高まるという報告が認められる⁴⁾。

病院や施設入所中の高齢者を対象としたシステマティックレビューでは、口腔ケアによって肺炎による死亡率と非致死性肺炎が低下すると報告されている⁵⁾。また、食道がんを始めとしたがん患者に対する周術期の口腔ケアが術後肺炎の予防に寄与することが報告されている^{6,7)}。さらに、がん患者（頭頸部がん患者が2%）に対する周術期口腔機能管理（口腔ケア）が、術後肺炎の発生率を有意に抑制し^{8,9)}、医療費の抑制に繋がることが報告されている¹⁰⁾。口腔がん患者のみを対象とする単施設後ろ向き研究においても、口腔ケアが術後のCRP値の早期低下や術後肺炎の抑制に繋がることが報告されている^{11,12)}。また、頭頸部がん患者に対する積極的な口腔管理により創部感染のリスクが減少することが単施設後ろ向き研究で報告され¹³⁾、その副次的な効果として経口摂取開始までの期間や入院期間の短縮に繋がることが示されている¹⁴⁻²³⁾。

以上より、がん患者に対する周術期口腔機能管理が術後合併症、特に術後肺炎や創部感染の予防に寄与することは明らかであり、対象が高齢口腔がん患者となった場合においても、その有用性は大きく変わらないと考えられる。しかし、現在、高齢口腔がん患者のみを対象とした周術期口腔ケアの術後合併症の予防効果に関するエビデンスレベルの高い報告は存在しない。今後の多機関共同による前向き研究が強く望まれる。

● 参考文献

- 1) 寺田聡広, 兵藤伊久夫, 他 : 口腔癌患者の術後頸部感染の検討. 耳鼻と臨 50 : S77-S80, 2004.
- 2) 坂本春生, 青木隆幸, 他 : 周術期の感染制御—口腔外科. 感染と抗菌薬 8 : 161-8, 2005.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

- 3) Skitarelić N, Morović M, et al. : Antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck oncological surgery. J Craniomaxillofac Surg 35 : 15-20, 2007.
- 4) Boyi T, Williams LC, et al. : Association of Age and Frailty With 30-Day Outcomes Among Patients Undergoing Oral Cavity Cancer Surgery. Otolaryngol Head Neck Surg 16 : 1523-1532, 2023.
- 5) Sjögren P, Nilsson E, et al. : A systematic review of the preventive effect of oral hygiene on pneumonia and respiratory tract infection in elderly people in hospitals and nursing homes : effect estimates and methodological quality of randomized controlled trials. J Am Geriatr Soc 56 : 2124-2130, 2008.
- 6) Soutome S, Yanamoto S, et al. : Effect of perioperative oral care on prevention of postoperative pneumonia associated with esophageal cancer surgery : A multicenter case-control study with propensity score matching analysis. Medicine (Baltimore) 96 : e7436, 2017.
- 7) Soutome S, Hasegawa T, et al. : Prevention of postoperative pneumonia by perioperative oral care in patients with esophageal cancer undergoing surgery : a multicenter retrospective study of 775 patients. Support Care Cancer 9 : 4155-4162, 2020.
- 8) Kurasawa Y, Maruoka Y, et al. : Pneumonia prevention effects of perioperative oral management in approximately 25,000 patients following cancer surgery. Clin Exp Dent Res 2 : 165-173, 2020.
- 9) Sekiya H, Kurasawa Y, et al. : Preventive Effects of Sustainable and Developmental Perioperative Oral Management Using the "Oral Triage" System on Postoperative Pneumonia after Cancer Surgery. Int J Environ Res Public Health 18 : 6296, 2021.
- 10) Sekiya H, Kurasawa Y, et al. : Cost-Effectiveness Analysis of Perioperative Oral Management after Cancer Surgery and an Examination of the Reduction in Medical Costs Thereafter : A Multicenter Study. Int J Environ Res Public Health 18 : 7453, 2021.
- 11) Shigeishi H, Ohta K et al. : Preoperative oral health care reduces postoperative inflammation and complications in oral cancer patients. Exp Ther Med 3 : 1922-1928, 2016.
- 12) Usubuchi M, Matsuura K, et al. : Professional Oral Health Care at General Dental Clinic Reduces Postoperative Complications of Head and Neck Free-Flap Reconstruction Surgery. J Cancer 10 : 205-210, 2019.
- 13) Sato J, Goto J, et al. : Oral health care reduces the risk of postoperative surgical site infection in inpatients with oral squamous cell carcinoma. Support Care Cancer 19 : 409-416, 2011.
- 14) 古土井春吾, 元村昌平, 他: 血管柄付き遊離皮弁を用いた口腔癌即時再建症例の術後感染に対する口腔ケアの効果. 日口感染症会誌 14 : 19-26, 2007.
- 15) 大田洋二郎: 口腔ケア介入は頭頸部進行癌における再建手術の術後合併症率を減少させる 静岡県立静岡がんセンターにおける挑戦. 歯界展望 106 : 766-72, 2005.
- 16) 山崎宗治, 松浦一登, 他: 口腔ケアと再建手術術後合併症の検討. 頭頸部外科 19 : 105-110, 2009.
- 17) 志水大地, 加藤洋史, 他: 口腔癌患者において術前口腔ケアは術後抗生物質の使用期間と入院期間を短縮できる. 栃木県歯医誌 60 : 9-15, 2008.
- 18) 片岡智子, 梅田正博, 他: 口腔癌手術後肺炎に対する口腔ケアの予防効果について. 日口腔診断会誌 21 : 1-6, 2008.
- 19) 藤村季子, 根岸明秀, 他: 口腔癌患者に対する周術期専門的口腔ケアの有害事象予防効果に関する検討. 日本口腔ケア学会雑誌 7 : 56-64, 2013.
- 20) 柴田哲, 宮本一, 他: 頭頸部腫瘍再建手術における口腔ケアの有用性の検討. 日口腔ケア会誌 11 : 8-12, 2016.
- 21) 栗田浩, 鎌田孝広, 他: 口腔がんに対するチーム医療 当科における口腔癌に対する周術期口腔機能管理の取り組み 根拠に基づく口腔機能管理を目指して. 頭頸部癌 42 : 277-83, 2016.
- 22) 松本邦子, 石田和子, 他: 口腔がん手術に対する周術期口腔ケアの有用性に関する検討. がん看護 16 : 433-438, 2011.
- 23) 片山波音, Myers 三恵, 他: 昭和大学藤が丘病院における頭頸部癌患者への周術期口腔機能管理の検討. 日本口腔診断学会雑誌 32 : 1-5, 2019.

CQ
6-3

高齢口腔がん患者への化学療法や放射線療法時における口腔ケアは合併症の低減に有効か？

A がん患者に対する化学療法や放射線療法の際の口腔ケアは合併症のリスク低減に有効であり、高齢口腔がん患者にも有効である可能性がある。

推奨の強さ 強く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

6

解説

高齢口腔がん患者を対象とした化学療法や放射線療法時の口腔ケアの有効性を検証したRCT、メタアナリシス、システマティックレビューは存在しなかった。がん患者では、口腔ケアによって気管内細菌数や菌種の減少¹⁾、術後肺炎や手術部位感染の発症頻度の減少、および術後絶食期間や在院期間の短縮がみられたことを報告している²⁻⁶⁾。また、血液培養によって口腔細菌の検出率が周術期口腔機能管理によって低下することも報告されている⁷⁾。本邦の食道がん患者における術後肺炎の発症頻度を検討した後ろ向き観察研究(775例を対象)では、口腔ケアが術後肺炎の予防に有効であったと報告されている¹⁰⁾。口腔がん患者でも同様に、周術期口腔機能管理の有効性を示した報告があるが^{8,9)}、化学療法や放射線療法時に限定した報告ではない。

頭頸部がん患者を対象に化学放射線療法時の口腔ケアの有効性を調査した報告によれば、化学放射線療法で生じる重度の口腔粘膜炎を口腔ケアによって減少させることはできないが、口腔ケアが感染のリスクを下げて治療のコンプライアンスを向上させる可能性について述べられている¹¹⁾。口腔がん患者を対象とした同様の報告では、口腔ケアにより放射線療法時の重度の口腔粘膜炎の発症頻度は低下するが、化学放射線療法時の頻度は低下しないことが示されている¹²⁾。

一方、放射線療法中の頭頸部がん患者に対する低出力レーザー治療は、重度の口腔粘膜炎や痛みを和らげ、体重減少やモルヒネ使用量を減少させる効果が報告されているが¹³⁻¹⁵⁾、現在のところ、日本で口腔粘膜障害の予防を使用目的または効果として承認されている機器はない(エビデンスレベル I-II 推奨)。また、化学放射線療法中の口腔がん患者では、口腔ケアがモルヒネ総投与量を減少させ、入院期間を短縮させるとの報告がある¹⁶⁾。頭頸部がん患者に化学療法や放射線療法を行う際、クロルヘキシジンによる含嗽に口腔粘膜炎の予防効果はないと報告されており(エビデンスレベル III 行わないよう提言)、ベンジダミンによる含嗽は「推奨」されているが、日本における薬事承認はない^{17,18)}。また口腔粘膜障害の予防のため、口腔クワイオセラピーが推奨されている(エビデンスレベル II 推奨)¹⁸⁾。

以上より、口腔ケアは、化学療法や放射線療法時における口腔粘膜炎の低減に有効であるが、

化学放射線療法時の低減効果は示されていない。がん患者に対する口腔ケアは、治療の完遂率の向上、麻薬使用に関連する合併症の減少、感染リスクの減少、非経口摂取期間や入院期間の短縮に繋がることから、合併症の低減に有効と考えられ、高齢口腔がん患者にも有効な可能性がある。

● 参考文献

- 1) 上嶋伸知, 坂井謙介, 他: 食道癌手術患者に対する専門的口腔ケア施行の効果. 日外感染症会誌 6 : 183-188, 2009.
- 2) Soutome S, Yanamoto S, et al. : Effect of perioperative oral care on prevention of postoperative pneumonia associated with esophageal cancer surgery : A multicenter case-control study with propensity score matching analysis. Medicine (Baltimore) 96 : e7436, 2017.
- 3) 戸澤信也, 西牧史洋, 他: 消化器がん手術症例における周術期口腔機能管理の効果の検討. 有病者歯科医療 24 : 214-223, 2015.
- 4) 相澤仁志, 嶋根 哲, 他: 肝臓癌における周術期口腔機能管理の効果の検討. 日口腔ケア会誌 11 : 43-47, 2016.
- 5) Nobuhara H, Yanamoto S, et al. : Effect of perioperative oral management on the prevention of surgical site infection after colorectal cancer surgery : A multicenter retrospective analysis of 698 patients via analysis of covariance using propensity score. Medicine (Baltimore) 97 : e12545, 2018.
- 6) Iwata E, Hasegawa T, et al. : Effects of perioperative oral care on prevention of postoperative pneumonia after lung resection : Multicenter retrospective study with propensity score matching analysis. Surgery 165 : 1003-1007, 2019.
- 7) 宮下みどり, 上條留美, 他: 周術期口腔機能管理保険導入前後における血液培養検体中の口腔細菌検出率の変化. 有病者歯科医療 24 : 2-8, 2015.
- 8) 片岡智子, 梅田正博, 他: 口腔癌手術後肺炎に対する口腔ケアの予防効果について. 日口診誌 21 : 1-6, 2008
- 9) Uruno H, Higo M, et al. : Evaluation of the effectiveness of perioperative oral care in patients with oral cancer. Oral Science in Japan 2015 : 93-96, 2015
- 10) Soutome S, Hasegawa T, et al. & Joint Research Committee of Japanese Society of Oral Care. Prevention of postoperative pneumonia by perioperative oral care in patients with esophageal cancer undergoing surgery : multicenter retrospective study of 775 patients. Support Care in Cancer 28 : 4155-4162, 2020.
- 11) Yokota T, Tachibana H, et al. : Multicenter phase II study of an oral care program for patients with head and neck cancer receiving chemoradiotherapy. Support Care in Cancer 24 : 3029-3036, 2016.
- 12) Kawashita Y, Koyama Y, et al. : Effectiveness of a comprehensive oral management protocol for the prevention of severe oral mucositis in patients receiving radiotherapy with or without chemotherapy for oral cancer : A multicenter, randomized controlled trial. Int J Oral Maxillofac Surg 48 : 857-864, 2019.
- 13) Legouté F, Bensadoun RJ, et al. : Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer : results of a randomised, triple blind, multicentre phase III trial. Radiat Oncol 14 : 83, 2019.
- 14) Marín-Conde F, Castellanos-Cosano L, et al. : Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy : prospective randomized controlled trial. Int J Oral Maxillofac Surg 48 : 917-923, 2019.
- 15) Gautam AP, Fernandes DJ, et al. : Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients—a randomized placebo controlled trial. J Photochem Photobiol B 144 : 51-56, 2015.
- 16) Kubota K, Kobayashi W, et al. : Professional oral health care reduces oral mucositis pain in patients treated by superselective intra-arterial chemotherapy concurrent with radiotherapy for oral cancer. Support Care Cancer 23 : 3323-3329, 2015.
- 17) McGuire DB, Fulton JS, et al. : Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) : Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer 21 : 3165-3177, 2013.
- 18) 曾我賢彦: 「MASCC/ISOO 口腔粘膜障害のマネジメントに関する臨床ガイドライン (2019-2020 改訂版)」公式日本語訳概要の解釈について. 日口内誌 28 : 41-49, 2022.

CQ
6-4

高齢口腔がん患者における化学療法、放射線療法に伴う口腔粘膜炎に対してステロイド製剤は有用か？

A

高齢口腔がん患者に対する外用ステロイド製剤は、放射線性口腔粘膜炎の重症度を緩和するのに有用である。

化学療法時の口腔粘膜炎に対する外用ステロイド製剤の有用性を示した報告はなく、その効果は不明であり、今後の研究結果が待たれる。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

6

解説

高齢口腔がん患者に対し、耐術能や安全性の観点から化学療法や放射線療法を選択される状況は多い傾向にある¹⁾。化学療法や放射線治療において、口腔粘膜炎の重症化は疼痛が増大し食事摂取の困難に繋がるため、治療の大きな妨げとなる。そこで化学療法や放射線療法によって生じる口腔粘膜炎に対し、ステロイド製剤の有用性についてCQを作成した。

放射線単独療法または化学放射線療法を受けた口腔がん患者に対し、口腔ケアのみを行ったコントロール群と、口腔ケアに加えピロカルピン塩酸塩を投与しデキサメタゾン軟膏を使用した介入群とに分けて比較した多施設共同第II相試験がある。この臨床試験では、放射線単独療法では介入群は、Grade 3以上の口腔粘膜炎の頻度が有意に低下していたが、化学放射線療法は、有意な差は認められなかったと報告している²⁾。頭頸部がん患者を対象とした単一施設におけるRCTによれば、トリアムシノロンの粘着フィルムの使用により、放射線性口腔粘膜炎のグレードが低下することが報告されている³⁾。さらに、放射線単独療法を受けた頭頸部がん患者に対する多施設共同RCTにおいて、トリアムシノロン洗口液のみの使用に対し、トリアムシノロン、ビタミンE、ヒアルロン酸の複合洗口液を使用した群は、放射線性口腔粘膜炎のグレードが低下することが報告されている⁴⁾ (MASCCガイドラインポリシーに基づいたエビデンスレベルII⁵⁾)。化学療法のみで生じた口腔粘膜炎に対するステロイド製剤の有用性を示した論文報告はなかった。化学放射線療法中の口腔がん患者にリンデロン®-VG軟膏 (ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩軟膏) を使用すると重症口腔粘膜炎の予防が期待できるという結果が単一施設による第II相試験の結果として報告されており、今後の第III相試験の結果が待たれる⁶⁾。

● 参考文献

- 1) 名生邦彦, 道泰之, 他: 80歳以上の超高齢者口腔扁平上皮癌症例の臨床的検討. 口腔腫瘍学会雑誌 26 : 45-52, 2014.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト (初校)

- 2) Kawashita Y, Koyama Y, et al. : Effectiveness of a comprehensive oral management protocol for the prevention of severe oral mucositis in patients receiving radiotherapy with or without chemotherapy for oral cancer : a multicentre, phase II, randomized controlled trial. Int J Oral Maxillofac Surg 48 : 857-864, 2019.
- 3) Pakravan F, Ghalayani P, et al. : A novel formulation for radiotherapy-induced oral mucositis : Triamcinolone acetonide mucoadhesive film. J Res Med Sci 24 : 63, 2019.
- 4) Agha-Hosseini F, Pourpasha M, et al. : Mouthwash Containing Vitamin E, Triamcinolon, and Hyaluronic Acid Compared to Triamcinolone Mouthwash Alone in Patients With Radiotherapy-Induced Oral Mucositis : Randomized Clinical Traial. Frontiers in Oncology 11 : 614877, 2021.
- 5) 曾我賢彦 : 「MASCCC/ISOO 口腔粘膜障害のマネジメントに関する臨床ガイドライン (2019-2020 改訂版)」 公式日本語訳概要の解釈について. 日本口腔内科学会雑誌 28 : 41-49, 2022.
- 6) 五月女さき子, 川下由美子, 他 : ベタメタゾン軟膏 (リンデロン[®]-VG 軟膏) による頭頸部癌化学放射線治療時の口腔粘膜炎症重症化予防 : 第Ⅱ相試験の結果について. 日本口腔ケア学会雑誌 14 : 5-28, 2019.

CQ 6-5 高齢口腔がん患者における化学療法, 放射線療法に伴う口腔粘膜炎に対して口腔粘膜被覆材は有用か?

A 高齢口腔がん患者に対する化学療法, 放射線療法に伴う口腔粘膜炎による疼痛管理において口腔粘膜被覆材は有用である可能性がある。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

6

解説

口腔がんに対する化学療法, 放射線療法では, 口腔粘膜炎が高頻度に出現する。口腔粘膜炎に伴う疼痛は, 経口摂取困難や誤嚥性肺炎につながり, 治療完遂を妨げる要因になるため, 口腔粘膜炎の疼痛管理は重要である。口腔粘膜炎による疼痛を軽減するために, NSAIDsやオピオイド, 局所麻酔薬などによる薬物療法に加え, 口腔ケアによる口腔衛生管理が行われているが, 制御が困難な症例が認められる。口腔粘膜被覆材は, 粘膜炎を生じた口腔粘膜表面に物理的バリアを形成し, 疼痛を緩和する¹⁾。

高齢口腔がん患者を対象とした, 化学療法や放射線療法に伴う口腔粘膜炎に対しての口腔粘膜被覆材の有用性を検証した大規模RCT, メタアナリシス, システマティックレビューは存在しなかった。小規模RCTでは, 放射線療法中の頭頸部がん患者38名を対象とした臨床試験で, 口腔粘膜被覆材 (CAM2028, エピシル[®]) の疼痛抑制効果が報告されているが, 高齢者に対する有用性は示されていない¹⁾。また, 頭頸部がんを含むがん患者10名を対象とした単施設非盲検化臨床試験でも, 化学療法や放射線療法によって生じた口腔粘膜炎の疼痛管理に対するエピシル[®]の有用性が示されている²⁾。放射線療法中の頭頸部がん患者50名を対象とした単施設後ろ向き観察研究によれば, エピシル[®]を使用した群では疼痛抑制効果や口腔粘膜炎の重症化予防が認められ, 栄養状態が良好であったと報告されている³⁾。化学放射線療法に対する口腔粘膜被覆材は, エピシル[®]以外にGelclair[®]を使用した小規模RCTが存在するが, 有用性は乏しいと報告されている⁴⁾。

以上より, 口腔粘膜被覆材は化学療法や放射線療法によって生じる口腔粘膜炎の疼痛管理に有用である可能性が考えられるが, 十分な検証はされていない。

● 参考文献

- 1) Hadjieva T, Cavallin-Stähl E, et al. : Treatment of oral mucositis pain following radiation therapy for head-and-neck cancer using a bioadhesive barrier-forming lipid solution. Support Care Cancer 22 : 1557-1562, 2014.
- 2) Ueno T, Yatsuoka W, et al. : Effects of an oral mucosa protective formulation on chemotherapy- and/or

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト (初校)

92 6. 支持療法

radiotherapy-induced oral mucositis : a prospective study. BMC Cancer 22 : 90, 2022.

- 3) Wei J, Wu J, et al. : A bioadhesive barrier-forming oral liquid gel improved oral mucositis and nutritional status in patients with head and neck cancers undergoing radiotherapy : A retrospective single center study. Frontiers in Oncology 11 : 617392, 2021.
- 4) Claire Barber, Roy Powell, et al. : Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs Gelclair : a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. Support Care Cancer 15 : 427-40, 2007.

7

緩和医療

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

CQ 7-1 高齢口腔がん患者に対する緩和ケアチームの介入は、QOL改善に有用か？

CQ 7-2 高齢口腔がん患者の緩和医療における多職種連携は有用か？

CQ 7-3 高齢口腔がん終末期患者の在宅緩和ケアは可能か？

CQ 7-4 口腔がん患者の自殺予防に、緩和ケア介入は有用か？

CQ 7-5 高齢口腔がん患者の口腔合併症（口腔乾燥、味覚障害、口腔真菌感染症、口腔粘膜炎など）に対する口腔ケア教育は有用か？

CQ 7-6 高齢口腔がん患者の疼痛管理について、留意すべき点はあるか？

高齢者の疾患は、その多くが治癒を期待できない慢性疾患であり、その中に悪性腫瘍が含まれる。「高齢者に対する適切な医療提供の指針」(2010年)¹⁾によると、このような慢性疾患に対しては、治癒を目指した治療よりも症状緩和の重要性が指摘されている。具体的には、保健・医療・福祉の一体的な取り組みによる療養環境の整備、メンタルケア、栄養管理や口腔ケアを含めたヘルスケア、緩和ケア等を行い、症状緩和とともにQOLの維持・向上に努めるべきであるとしている。口腔がん患者においても、若年者、壮年者に比べて根治治療を適応できない患者の割合は高く、緩和医療の役割は大きい。

がんの終末期では、がん疼痛、呼吸器症状、消化器症状、精神症状、出血などが問題となるが、特に口腔領域では気道狭窄、嚥下障害、構音障害、整容的な障害を生じやすいことが知られている²⁾。また、高齢者は若年者に比べて薬物有害事象※の発生が多いとされ³⁾、疼痛マネジメントにおける薬物療法などでは慎重な管理を要する(→緩和医療CQ7-6)。また、終末期における様々な症状に対する対応には、多職種連携が必須であり(→緩和医療CQ7-1, 7-2)、特に在宅医療においてはkey pointとなる(→緩和医療CQ7-3)。

さらに、終末期を含めた口腔粘膜炎の管理においては、患者教育の有用性が指摘されており、医療者と患者が協力して集学的な口腔粘膜炎対策を講じることが重要である⁴⁾(→緩和医療CQ7-5)。

なお、がん患者全般で考慮すべき自殺の問題について、頭頸部癌の高齢患者で多い傾向があることから、臨床疑問の一つとして触れた(→緩和医療CQ7-4)。

※ adverse drug events : 広義の副作用。薬物アレルギーなど確率的有害事象のほかに、薬効が強く出すぎることで起こる有害事象や血中濃度の過上昇によってもたらされる臓器障害なども含む。

● 文献検索

本提言に係る文献検索は日本医学図書館協会に協力を依頼し、医学中央雑誌、PubMed、Cochrane Libraryを用いて検索を行った(各CQにおける検索結果は末尾に記載)。さらに各委員によるハンドサーチで必要な文献を収集した。

● 参考文献

- 1) 日本老年医学会, 全国老人施設協会, 日本慢性期医療協会. 高齢者に対する適切な医療提供の指針. 2010.
- 2) 日本口腔腫瘍学会・日本口腔外科学会 口腔癌診療ガイドライン改訂委員会編: 口腔癌診療ガイドライン 2023年版. 金原出版, 東京, 72-74, 2023.
- 3) 日本老年医学会編: 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. メジカルビュー, 東京, 12-31, 2015.
- 4) 日本がんサポーターケア学会・日本がん口腔支持療法学会編: がん治療に伴う粘膜障害マネジメントの手引き 2020年版. 金原出版, 東京, 51-57, 2020.

CQ
7-0

高齢口腔がん患者に対する緩和ケアチームの介入は、QOL改善に有用か？

A 高齢口腔がん患者に対する緩和ケアチーム (Palliative Care Team : PCT) の介入は、がん患者全般と同様にQOL改善の有用性が期待され、PCTの早期介入が求められる。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

本CQに関する研究は、後ろ向きの前後比較研究が1件¹⁾ある。口腔がん患者36名に緩和ケアチーム (Palliative Care Team : PCT) による介入を行ったところ、緩和ケアにおける質的評価の尺度 (the Japanese version of the Support Team Assessment Schedule : STAS-J) の改善に有意差があった。一方、頭頸部がん患者では、遺族へのインタビューによる調査研究が1件²⁾、後ろ向き研究が1件³⁾ある。

本邦における入院中の口腔がん患者に対する後ろ向きの前後比較研究¹⁾では、STAS-J症状版によるPCT介入前後の症状22項目のうち、介入終了時の疼痛、全身倦怠感、せき、たん、口渇、食欲不振、便秘、発熱、眠気、不眠、抑うつ、せん妄、不安の13項目におけるスコアは有意に改善した (p<0.05)。ミシガン大学のデータベース (the Head and Neck Cancer Specialized Program of Research Excellence : SPORE) による頭頸部がんで死亡した患者家族 (n=58) に対する調査票 the Family Assessment of Treatment at the End of life (FATE) を用いた研究がある。終末期にPCTが関与した群 (n=40) は、しなかった群 (n=18) と比較してFATEが有意に高い値を示していた (p<0.001)²⁾。また、在宅死の頻度に関して、フィンランドのがん登録データを用いた頭頸部がん患者60名の後ろ向き研究では、PCT (専門在宅ケア) の介入がなかった患者群12% (26名中3名) に対し、PCTが介入した患者群は35% (34名中12名) と高率で、PCTの協力により終末期在宅ケアを増やすことができると考察している³⁾。

一般的に、がん患者に対するPCT介入時の主訴は痛みが多く、その他、不安、倦怠感、悪心、呼吸困難、眠気等の身体症状と続く⁴⁾。高齢口腔がん患者は、臓器機能、予備力、ADL等が低下していることが多く、精神・心理的側面のケアも必須であり、症状緩和ならびにQOL改善を進める上で、PCT介入が望まれる。また、頭頸部がん患者は、腫瘍による難治性の神経障害性疼痛の発生頻度が高く、外見の変貌や会話困難に伴うコミュニケーション障害等から、心理的な苦痛を伴うことが多いため、全人的な苦痛緩和が必要である。以上から、PCTによるケアが入院、外来、在宅どの分野においても適切に行われる必要があると報告されている⁵⁾。

7

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト (初校)

本邦における一般的なPCTの診療体制は、医療者の臨床判断や患者の希望に応じて提供される「オンデマンドな医療行為 (on-demand specialized palliative care)」が主体である⁶⁾。一方、欧米では一定の基準に該当する患者全員を紹介する系統的緩和ケア (systemic palliative care) が進められている。転移性非小細胞肺癌患者に対して診断後早期の緩和ケア導入によりQOLや生存期間の延長が報告されている⁷⁾。本邦では、がん診療連携拠点病院等の整備の中で緩和ケアの提供体制が取りあげられ、がん診療に携わる全ての診療従事者の対応能力の向上と、これを支援するためのPCT体制の構築が求められている⁸⁾。さらに、がん患者の身体的苦痛や精神心理的苦痛、社会的な問題等の把握と対応に関して、がんの診断時点から行うことが進められている。

● 参考文献

- 1) 米澤奈津季, 南川勉, 他: 口腔癌患者への緩和ケアチームの介入に関する臨床的検討. 口腔腫瘍 27: 13-20, 2015.
- 2) Shuman AG, Yang T, et al.: End-of-life care among head and neck cancer patients. Otolaryngol Head Neck Surg 144: 733-739, 2011.
- 3) Heinonen T, Loimu V, et al.: End-of-life care pathway of head and neck cancer patients: single-institution experience 275: 545-551, 2018.
- 4) 中村益美, 余宮きのみ, 他: 埼玉県立がんセンターにおける緩和ケアチームの活動とその評価. 日緩和医療誌 2: 25-28, 2009.
- 5) 下山恵美, 吉村萌子, 他: 頭頸部がん患者への緩和ケアの問題点. 耳鼻展望 59: 306-311, 2016.
- 6) 余宮きのみ: 緩和的放射線照射の推進のために放射線治療と緩和ケアのコラボレーション. 臨床放射線 66: 659-668, 2021.
- 7) Temel JS, Greer JA, et al.: Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 363: 733-742, 2010.
- 8) 厚生労働省: がん連携拠点病院等の整備について. 健発 0801 第 16 号. 2022 年 8 月. <https://www.mhlw.go.jp/content/000972176.pdf>

CQ
7-2

高齢口腔がん患者の緩和医療における多職種連携は有用か？

A 高齢口腔がん患者特有の問題があるため、緩和医療の質を担保するため多角的な介入が必要であり、多職種連携は有用であると思われる。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

本CQに関する報告は、口腔癌の症例報告¹⁾が1編、頭頸部がんの症例報告²⁾が1編ある。また、がん患者の入院を対象とした多職種連携に関して、質問票による記述的横断研究³⁾が1編ある。

90歳代の口腔癌がん患者の報告は、早期より歯科医師ならびに歯科衛生士を含めた多職種の介入により、口腔衛生状態を良好に保つだけでなく、口腔機能の向上や経口摂取の支援に繋がっている¹⁾。一方、80歳代の下咽頭がんの報告では、医師、看護師、言語聴覚士、理学療法士、作業療法士に歯科医師、口腔外科医師、緩和ケアチーム、臨床心理士、管理栄養士、NST、言語聴覚士を加えた多職種連携の介入は、口腔咽頭の強い痛み、拒食と低栄養、身体機能の低下に対して有用であった²⁾。

本邦の緩和ケア病棟 38施設が参加した入院患者における多職種連携を調査した記述的横断研究³⁾では、医師、看護師、薬剤師に加え、栄養士、メディカルソーシャルワーカー、理学療法士、宗教者、カウンセラー等の介入が行われていた。多職種チームに対する全体の評価は高く、医師と看護師で違いがみられたが医師の94%、看護師の55%が十分であると評価していた。さらに、厚生労働省による第4期がん対策推進基本計画⁴⁾において、多職種によるチーム医療の推進が言及され、患者やその家族等が抱える様々な苦痛や悩み、負担に答え、安全かつ安心で質の高い医療の推進のために、多職種によるチーム医療が求められている。

● 参考文献

- 1) 玉木裕子, 石森友, 他: 高齢者および口腔末期癌患者に対する病院歯科衛生士の役割. 公立甲賀病院紀要 20: 19-24, 2017.
- 2) 小野恭裕, 玉木久美子, 他: 多職種の介入により経口摂取を再開できた下咽頭癌の1例. 香川中病医誌 38: 9-11, 2019.
- 3) Maeyama E, Kawa M, et al.: Multiprofessional team approach in palliative care units in Japan. Support Care Cancer 11: 509-15, 2003.
- 4) 厚生労働省: 第4期がん対策推進基本計画 <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/001091843.pdf>

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト(初校)

7

CQ
7-3

高齢口腔がん終末期患者の在宅緩和ケアは可能か？

A 高齢口腔がん終末期患者において、感染、出血、気道閉塞等のリスクが低く、往診医や訪問看護ステーションと口腔がん治療医との密な連携、ならびに家族による十分なサポートが得られれば、在宅緩和ケアが可能である。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

本CQに対して、頭頸部がん患者に対して後方視的研究が2件^{1,2)}、高齢終末期がん患者に関する後方視的研究³⁾が1件ある。

ヘルシンキ大学病院の終末期頭頸部がん患者60名（平均年齢67歳）を対象とした後方視的研究¹⁾では、専門的在宅緩和ケアを受けた患者の在宅死亡率が35%に対して、専門的在宅緩和ケアを受けなかった患者の在宅死亡率は12%であり、専門的在宅緩和ケア介入により在宅死亡率が増加する傾向がみられた。これらの患者の重度合併症は、感染症が40%と最多であり、出血（18%）、せん妄（12%）、気道閉塞（8%）と続いた。

また、本邦における頭頸部がん患者15名（平均年齢73.7歳）を対象とした後方視的横断研究²⁾では、在宅看取りが9例（60.0%）と研究施設における原発臓器別の看取り率としては最も低かった。その要因として介護者の精神的・体力的ストレスを挙げ、さらに緊急往診の理由としてせん妄／意識障害、経鼻胃管閉塞、出血、気管カニューレ詰まり等があった。

一方、本邦の進行悪性腫瘍患者を対象とした後方視的横断研究³⁾の中で、在宅死亡の予測因子に関する報告がある。本報告では、在宅緩和ケアを428名（平均年齢74.8歳）に導入し、342名（64.8%）が在宅死、186名（35.2%）が病院内死亡であった。在宅死亡の予測因子は、患者因子として高齢や在宅ケアの希望、医療制度の因子として臨終過程の情報や訪問看護、家族介護者の因子として介助者の精神的苦痛レベルや臨終期の患者支援が挙げられている。

● 参考文献

- 1) Heinonen T, Loimu V : End-of-life care pathway of head and neck cancer patients : single-institution experience. Eur Arch Otorhinolaryngol 275 : 545-551, 2018.
- 2) 榎本美紀, 北嶋諒, 他 : 在宅訪問診療を行った終末期頭頸部がん患者 15 例についての報告. 日本耳鼻咽喉科学会会報 123 : 8 : 722-728, 2020.

- 3) Fukui S, Fukui N, et al. : Predictors of place of death for Japanese patients with advanced-stage malignant disease in home care settings : a nationwide survey. Cancer 101 : 421-429, 2004.

CQ
7-4

口腔がん患者の自殺予防に、緩和ケア介入は有用か？

A がん患者は自殺率が高く、とくに高齢者や頭頸部がん患者は自殺率が高い。自殺の要因として痛み等の身体症状や抑うつをはじめとした精神症状がある。それらの対応は自殺予防に重要であり、緩和ケア介入はがん患者の自殺リスク軽減に繋がる可能性がある。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

高齢口腔がん患者の本CQに関する研究は、抽出されなかった。しかし、がん患者と自殺に関して、テキストが1件¹⁾、システマティックレビューが1件²⁾、文献的レビューが1件³⁾、前向き研究が1件⁴⁾ならびに後ろ向き研究が2件⁵⁾ある。また、自殺の予防に関して、緩和ケアに関する後ろ向き研究が1件⁶⁾、総説が1件⁷⁾が認められた。

世界保健機関（WHO）の調査によると、高所得国の自殺者のうち精神障害のある人は90%であった¹⁾。また、慢性疼痛は、自殺関連行動の重要な危険因子であり、慢性疼痛がある人はない人に比べて自殺関連行動が2倍から3倍多くみられる。さらにがんなどの、痛み、身体的な能力障害や苦痛を伴う疾患は、自殺の危険を高める。また、がん患者では、自殺率が高い傾向があることが、国内外の報告において示唆されている²⁾。

全がん患者の自殺に関する24編のレビューでは、65歳以上のがん患者は、65歳未満の患者と比較して自殺率が高く、80歳以上の男性で最も高いと報告されている³⁾。また、部位別では前立腺がん、肺がん、膵臓がん、頭頸部がんの自殺率が高く、とくに診断後1年以内のリスクが高いとされる。

一方、本邦においては、全国がん登録制度を利用した追跡調査で、がん患者は一般人口と比較して有意に自殺率が高いこと（がん診断後6カ月以内の標準化死亡比は2.68、1カ月以内の標準化死亡比は4.0⁶⁾）が示された⁴⁾。また、がん患者の自殺検案事例の後方視的検討でも、60歳以上の高齢がん患者の自殺割合が高いこと、消化器がん（胃がん、大腸がん）とともに頭頸部がんの自殺割合が高いことが報告されている⁵⁾。

本邦のがん患者において抑うつ状態は15～40%にみられ、進行・終末期がん患者における希死念慮は10～20%にみられる⁷⁾。その背景には、痛みをはじめとした身体症状、うつ状態や絶望感などの精神症状、自立性の喪失や依存の増大などの苦痛、乏しいソーシャルサポートなど多彩な苦痛が存在している。そのため、進行がんでは、痛みを含めた身体症状、ならびにうつ状態をはじめと

した精神症状の緩和を継続して提供することが重要である。さらに、ミラノ国立がん研究所の緩和ケアチーム（PCT）による横断研究では、PCTが介入したが17,961名のがん患者のうち5名の自殺がみられたが、これは一般人口の自殺割合よりも低かったと報告している⁶⁾。適切かつ継続的な対症療法と心理社会的なサポートは、がん患者の自殺リスク軽減に繋がる可能性がある。

参考文献

- 1) World Health Organization : Preventing suicide : a global imperative. 1st ed. WHO Press, Switzerland, 59-60, 2014.
- 2) Amiri S, Behnezhad S : Cancer Diagnosis and Suicide Mortality : A Systematic Review and Meta-Analysis. Archives of Suicide Research 24 (sup2) : S94-112, 2020.
- 3) Anguiano L, Mayer DK, et al. : A literature review of suicide in cancer patients. Cancer Nurs 35 : E14-26, 2012.
- 4) Harashima S, Fujimori M, et al. : Death by suicide, other externally caused injuries and cardiovascular diseases within 6 months of cancer diagnosis (J-SUPPORT 1902) . Japanese Journal of Clinical Oncology 51 : 744-752, 2021.
- 5) Fujimori M, Hikiji W, et al. : Characteristics of cancer patients who died by suicide in the Tokyo metropolitan area. Japanese Journal of Clinical Oncology 47 : 458-462, 2017.
- 6) 明智龍男, 内富康介 : がん患者のうつと自殺. 学術の動向 13 : 44-8, 2008.
- 7) Ripamonti C, Filiberti A, et al. : Suicide among patients with cancer cared for at home by palliative-care teams. Lancet 354 : 1877-1878, 1999.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

7

CQ
7-5

高齢口腔がん患者の口腔合併症（口腔乾燥，味覚障害，口腔真菌感染症，口腔粘膜炎など）に対する口腔ケア教育は有用か？

A

高齢口腔がん患者における口腔合併症の対策として，患者ならびに医療者への口腔ケア教育は有用性が高い。

推奨の強さ 強く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

高齢口腔がん患者のCQに関する研究は，見当たらない。しかし，がん患者に対する口腔ケア教育に関する研究は手引きが1件¹⁾，包括的ながん情報データベースが1件²⁾，分析的観察研究が1件³⁾，看護師に対する口腔ケア教育のレビューが1件⁴⁾ある。

日本がんサポーターケア学会・日本がん口腔支持療法学会は，口腔衛生指導（口腔ケア）は，患者教育は不可欠であり，知識と意識を向上させ，患者のQOLを向上させると報告している¹⁾。また，米国国立がん研究所が配信している包括的ながん情報データベースPDQ[®]（Physician Data Query）は，化学療法あるいは頭頸部の放射線治療に伴う粘膜炎の予防に，口腔ケア教育が重要であると示している²⁾。

一方，高齢患者に対する看護スタッフや介護者の口腔ケア教育について，65歳以上の在宅患者を対象にした29編の文献が抽出された³⁾。その中で，①口腔内セルフケアや栄養の影響等をテーマにした歯科研修は，簡易口腔健康状態検査（the Brief Oral Health Examination：BOHSE）の完遂率を向上させる，②口腔ケアの基礎，実践をベースにした教育プログラムは，口腔ケアの知識・態度・行動を向上させ，口腔衛生状態の改善に有効である，③口腔衛生教育後の態度と認識に関わるアンケートの中で，定期的な口腔衛生教育の必要性が求められている，④反復歯科衛生教育プログラムは，歯肉出血スコアやプラークスコアを減少させ，衛生状態を改善させる等，口腔ケア実施者に対する教育の有用性が示されている。さらに，看護師に対する口腔ケア教育について，アイルランドのがん専門病院に勤務する看護師100人を対象として看護師の口腔ケアに関する知識と教育，と，その影響に関する調査が行われた⁴⁾。多くの看護師は，口腔ケアに関する教育を最低限しか受けておらず，口腔の病変に関する知識が不十分で，適切なケアを行うためにはさらなる卒後教育が必要であると報告している。

参考文献

1) 日本がんサポーターケア学会・日本がん口腔支持療法学会編：がん治療に伴う粘膜障害マネジメントの手引き 2020年版。金原出版，東京，51-57，2020。

2) がん情報サイト PDQ[®]日本語版 最新がん情報。化学療法と頭頸部放射線療法の口腔合併症 概要。https://cancerinfo.tri-kobe.org/summary/detail_view?pdqID=CDR0000062870&lang=ja
3) 宮坂啓子，松尾里香，他。在宅高齢者の口腔ケアに関する国内外の文献検討と看護の課題。看護と口腔医療 2：16-21，2019。
4) Hilary Southern：Oral care in cancer nursing：nurses' knowledge and education. J Adv Nurs 57：631-638，2007。

7

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

CQ
7-6

高齢口腔がん患者の疼痛管理について、留意すべき点はあるか？

A 高齢者口腔がん患者は、早期に痛みが発現し、経口投与が困難になることが少なくない。また、難治性疼痛である神経障害性疼痛や加齢に伴う腎機能低下ならびに上部消化管潰瘍のリスクがあることから、疼痛管理にあたっては薬剤の選択、投与方法、有害事象の予防等、慎重に対応すべきである。

推奨の強さ 強く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

本CQに対して、『口腔癌診療ガイドライン』¹⁾、『がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン』²⁾、『高齢者の安全な薬物療法ガイドライン』³⁾、『消化性潰瘍診療ガイドライン』⁴⁾、メサドンに関するランダム化比較試験⁵⁾が抽出された。

口腔がんは、痛みを伴うことが多く受診後早い段階から疼痛管理が必要になることが多い。また、経口投与が困難な場合は、経管、経皮、経直腸、持続皮下注または持続静脈内投与を選択しなければならないことがある^{1,2)}。

また、日本老年医学会の『高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015』によると、高齢者は若年者に比べて薬物有害事象が多く、精神神経系や循環器系、血液系などの多臓器に出現し、重症例が多い³⁾。高齢者は、薬物動態の加齢変化に基づく薬物感受性が増大し、服用薬剤数が多いことが指摘されている。非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）は、腎機能低下、上部消化管出血のリスクを上昇させるため、高齢者に対しては慎重に投与を行う必要がある。『消化性潰瘍診療ガイドライン2020（改訂第3版）』では、高齢、潰瘍の既往、糖質ステロイドの併用、高用量NSAIDsや2種類以上のNSAIDsの使用、重篤な全身疾患（がん患者が含まれる）、ビスホスホネートの併用をNSAIDs潰瘍の中等度リスク因子として挙げられている⁴⁾。そのため、NSAIDsの使用にあたっては、なるべく短期間にとどめ、中止困難症例では消化管の有害事象の予防としてプロトンポンプ阻害薬、ミソプロストールの併用や選択的COX-2阻害剤（セレコキシブなど）への変更を検討すべきである（エビデンスの質：高、推奨度：強）³⁾。

オランダの地域腫瘍センターにおいて、神経障害性疼痛のある頭頸部がん患者52名を対象としたメサドンとフェンタニルのランダム化比較試験が行われ、メサドンではNumerical Rating Scale（NRS）が有意に低下したと報告している⁵⁾。高齢口腔がん患者には、難治性疼痛である神経障害性疼痛や腎機能低下を考慮しながらオピオイドを使用すべきである。メサドンは、オピオイド作用

だけでなく、NMDA受容体拮抗作用、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害作用をあわせもち、国内外において難治性疼痛に用いられている。加えて、代謝物は不活性であるため、腎障害時にも比較的安全に使用できる。メサドンのがん疼痛の薬物療法に関するガイドラインにおける位置づけは、他の強オピオイドが投与されているにもかかわらず適切な鎮痛効果が得られない場合に使用する薬剤として推奨されている。なお、本剤は流通管理医薬品であるため、医師は所定の手続きを経た上で処方することができる。

参考文献

- 1) 日本口腔腫瘍学会・日本口腔外科学会 口腔癌診療ガイドライン改訂委員会編：口腔癌診療ガイドライン 2023年版。金原出版、東京、72-74、2023。
- 2) 日本緩和医療学会ガイドライン統括委員会編：がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020年版。金原出版、東京、53-57、2021。
- 3) 日本老年医学会編：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015。メジカルビュー、東京、12-31、2015。
- 4) 日本消化器病学会編：消化性潰瘍診療ガイドライン 2020。南江堂、東京、105-116、2021。
- 5) Haumann J, Geurts JW, et al : Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer. Eur J Cancer 65 : 121-129, 2016.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

7

8

リハビリテーション

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

- CQ8-1** 高齢口腔がん患者に対して、周術期のリハビリテーション治療（摂食嚥下療法）は、用か？
- CQ8-2** 放射線治療中・後の高齢口腔がん患者に対して、リハビリテーション治療（摂食嚥下療法）は有用か？
- CQ8-3** 頸部郭清が行われた高齢口腔がん患者に対して、術後のリハビリテーション治療（上肢機能訓練）は有用か？
- CQ8-4** 高齢口腔がん患者の顎欠損に対して顎補綴治療は有用か？
- CQ8-5** 高齢口腔がん患者に対するインプラント補綴治療は口腔機能の回復やQOLの向上に有用か？

がんリハビリテーションは、「第4期がん対策推進基本計画」(2023年3月28日閣議決定)の分野別目標「2. がん医療」で「がん治療の影響から、患者の嚥下や呼吸運動等に障害が生じることがある。(中略)生活の質の著しい低下が見られることから、がん領域でのリハビリテーションの重要性が指摘されている。」ことが現状および課題として記載されている。「高齢者がん診療ガイドライン2022年版」¹⁾では、以下のCQについて記載されている¹⁾。高齢がん患者に対して、術前のリハビリテーション治療(Prehabilitation)を行うことは推奨されるか? [推奨の強さ: なし(Future Research Question), エビデンスの強さ: C]²⁾ がん薬物療法中の高齢がん患者に対して、リハビリテーション治療を行うことは推奨されるか? [推奨の強さ: 2, エビデンスの強さ: B, 合意率: 100%]³⁾。がん治療後の高齢がん生存者に対して、リハビリテーション治療を行うことは推奨されるか? [推奨の強さ: 2, エビデンスの強さ: C, 合意率: 92%]⁴⁾。高齢がん患者に対する治療に際して、栄養療法もしくはサルコペニアの対策を行うことは推奨されるか? [推奨の強さ: なし(Future Research Question), エビデンスの強さ: D]。

口腔は構音、咀嚼、嚥下ならびに呼吸という重要な機能を有している。がん治療においては、生命予後を優先するために多大な侵襲が生体に加わるが、治療後の社会復帰を見据えた支持療法が必要であると考えられており、リハビリテーション治療は『がんのリハビリテーション診療ガイドライン 第2版』において実施が弱いながらも推奨されている²⁾。また、「顎顔面補綴診療ガイドライン2019」では、顎欠損に対する顎義歯ならびに歯科インプラントによる咬合改善の有効性について効果が期待されている³⁾。リハビリテーションの項目では、これらの口腔の特徴をふまえて、摂食嚥下、顎または歯の喪失さらには頸部郭清による上肢機能障害に対するリハビリテーションの有効性について評価・検討した。

● 参考文献

- 1) 高齢者がん診療ガイドライン作成委員会.「高齢者がん診療ガイドライン策定とその普及のための研究」研究班編. 高齢者がん診療ガイドライン 2022年版. https://minds.jcqh.or.jp/docs/gl_pdf/G0001418/4/the_elderly_in_cancer.pdf
- 2) 公益社団法人日本リハビリテーション医学会 がんのリハビリテーション診療ガイドライン改訂委員会編. がんのリハビリテーション診療ガイドライン第2版. 金原出版, 2019.
- 3) 一般社団法人日本学顔面補綴学会編. 顎顔面補綴診療ガイドライン 2019. https://minds.jcqh.or.jp/docs/gl_pdf/G0001151/4/maxillofacial_prosthetics.pdf

CQ
8-1

高齢口腔がん患者に対して、周術期のリハビリテーション治療(摂食嚥下療法)は、用か?

A 成人の口腔がん患者に対して、周術期のリハビリテーション治療(摂食嚥下療法)を行うことは推奨されることから、高齢口腔がん患者に対しても有用である可能性がある。
(*日本リハビリテーション学会では成人でも「提案する」で結ばれている)

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

内閣府『令和5年版高齢社会白書』¹⁾によると、2022年10月1日時点での本邦の高齢化率は29%と増加しているが、65歳以上の者の新体力テストの合計点は向上傾向で、健康寿命は2019年と比較して男女ともに伸びており、さらにこの伸びは平均寿命の伸びを上回っている。近年高齢口腔がん患者を治療する機会は増加しており、姉川ら²⁾は85歳以上の口腔がん患者37例中、根治的治療を施行した21例における5年疾患特異的累積生存率(84.6%)は85歳未満(84.3%)と比較して有意差を認めなかったと報告している。一方で、高齢者は加齢に伴い咽頭・喉頭感覚低下や食道入口部の抵抗増加、咽頭残留などの嚥下機能低下がみられ³⁾、梅田らは誤嚥性肺炎予防の観点から術後の摂食嚥下障害に対する対策が重要となると述べている⁴⁾。

本CQで採用した高齢口腔がん患者に対する周術期のリハビリテーション治療の効果に関する報告は4論文で、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、コホート研究、症例対象研究が各1論文であった。いずれの論文も65歳以上が含まれているが、高齢者に限定した検討はなかった。

切除・再建手術を行った口腔がんおよび中咽頭がん患者50例(うち口腔がん患者46例)を対象としたHsiangらのランダム化比較研究⁵⁾では、標準的嚥下指導行われた群と比較して、口腔の可動域運動と舌抵抗訓練を加えた介入群は、Rosenbek Penetration-Aspiration Scaleの有意な改善と、粘度の高い液体や半固形物の口腔・咽頭残留が有意に減少していた。また、口腔がん術後患者に対する多職種摂食・嚥下カンファレンスの介入効果を検討した研究がある。高橋らは手術のみを行った20例について、手術から介入までの日数が20日未満であった13例は、20日以上の場合と比較して嚥下グレード、栄養状態が有意に改善したと報告している⁶⁾。

再建手術を行った頭頸部がん患者27例(うち口腔がん患者16例)に対し、術後に直接訓練、間接訓練を行った介入群13例は、非介入群と比較して口腔運動機能が有意に改善していたという報告がある。介入群の術後3カ月のQOL(EORTC-QLQ H&N35)における「Pain」、「Social

contact」は、術後1カ月と比較し有意な改善を認めた。介入群の「Opening mouth」は、非介入群と比較して有意に改善していた。「Opening mouth」と「Social contact」の改善が同時期に認められたことから、摂食嚥下機能の改善が頭頸部がん治療後の心理的、社会健康面の改善につながる可能性を示唆している⁷⁾。

頭頸部腫瘍患者38名を含む104名（平均年齢67.1 ± 13.4歳）について、介入による摂食嚥下障害臨床的重症度（DDS）と栄養摂取法の変化を検討した古屋らの研究⁸⁾では、直接訓練の実施によってDSSおよび栄養摂取法のレベルが有意に改善し、年齢による有意な影響はなかったと述べていることから、口腔がん患者に対するリハビリテーション（摂食嚥下療法）の効果は年齢に関係なく期待できるものと考えられる。

● 参考文献

- 1) 内閣府：令和5年版高齢社会白書。2023.
- 2) 姉川絵美子，古賀真，他：85歳以上口腔扁平上皮癌症例の臨床的検討。口腔腫瘍 19：125-131，2007.
- 3) 杉山庸一郎，金子真美，他：高齢者の嚥下障害の病態生理とその応用。日耳鼻 126：983-989，2023.
- 4) 梅田正博，重田崇至，他：85歳以上の高齢口腔癌患者の治療法と予後に関する臨床的検討。老年歯学 23：397-403，2009.
- 5) Hsiang CC, Chen AWG, et al. : Early Postoperative Oral Exercise Improves Swallowing Function Among Patients With Oral Cavity Cancer : A Randomized Controlled Trial. Ear Nose Throat J 98 : E73-E80, 2019.
- 6) 高橋美貴，大高木淑恵，他：口腔癌治療後の摂食・嚥下カンファレンス介入効果。言語聴覚研究 12：272-280，2015.
- 7) 小野二美，上月正博，他：頭頸部癌治療後の摂食嚥下リハビリテーションが摂食嚥下機能とQOLに及ぼす効果。頭頸部癌 36：111-118，2010.
- 8) 古屋純一，織田展輔，他：大学病院歯科医療センターにおける摂食・嚥下リハビリテーションの現状とその効果。老年歯科学 24：37-47，2009.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント（初校）

CQ
8-2

放射線治療中・後の高齢口腔がん患者に対して、
リハビリテーション治療（摂食嚥下療法）は有用か？

A

放射線治療中・後の頭頸部がん患者に対して、リハビリテーション治療（摂食嚥下療法）を行うことは推奨されることから、高齢口腔がん患者に対しても有用である可能性がある。

（日本リハビリテーション学会ガイドラインの頭頸部がん対象ではグレード1B,強い推奨）

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

口腔がんに対する放射線療法では、放射線療法中から出現する粘膜炎による疼痛や唾液分泌低下などにより、送り込みが障害され、さらに咽頭も照射野に含まれると、咽頭の収縮や喉頭挙上量の低下が咽頭残留や誤嚥の原因となり、不顕性誤嚥から誤嚥性肺炎を発症する危険がある。また、晩期の不可逆的な有害事象として、照射野の毛細血管の損傷により嚥下に関連する筋が徐々に線維化することから嚥下障害が引き起こされ、下咽頭・喉頭への約40 Gy以上の照射は有意に誤嚥と関連すると報告されている^{1,2)}。このような急性期および晩期の放射線障害による摂食嚥下機能低下に対するリハビリテーション治療（摂食嚥下療法）の有用性を検証する目的で本CQを採用した。

本CQで採用した放射線治療中・後の高齢口腔がん患者に対するリハビリテーション治療（摂食嚥下療法）の効果に関する報告は、ランダム化比較試験が4論文、症例対照研究が2論文、コホート研究と症例集積研究がそれぞれ1論文であった。採用した8論文のいずれも平均年齢は60歳前後で、高齢者に限定して検討しているものはなく、また、口腔がんに限って研究しているものはなかったが、前述のように、口腔がんの放射線治療では多くの場合咽頭が照射野に含まれることから、口腔がん症例が少ない、または含まれない論文も採用した。

Molen³⁾らのランダム化比較研究では、化学放射線療法後の頭頸部がん患者（うち口腔がん49%）に対し、嚥下リハビリテーションの短期的効果を検証し、化学放射線療法後約10週目での嚥下造影検査において、介入群で咽頭残留が有意に少ない結果となった。このことは、嚥下関連筋の動きの改善により咽頭収縮時の嚥下圧が増大することを示唆していると考察している。

Duarte⁴⁾らはRTまたはCRT中に嚥下リハビリテーションを行った頭頸部がん患者85人のうち、プログラムを遵守できた群とできなかった群に分けて検討している。口腔がん症例は6%と少ないが、プログラム遵守群で治療終了1カ月後に通常の食事へ復帰できる患者の割合が有意に高い結果となった。さらに治療終了1カ月後と2カ月後に食道狭窄がプログラム遵守群で有意に低かつ

たことから、嚥下訓練が嚥下機能の維持・早期回復につながったと考察している。

Hajdu⁵⁾らは口腔がん(8%)を含む頭頸部がん患者を対象にしたランダム化比較試験で、介入群(120名)に対して行った放射線治療中の嚥下体操と抵抗訓練が嚥下機能、身体機能、QOLに及ぼす影響をコントロール群(150名)と比較したところ12カ月後の開口量、QOL抑うつ、不安に対する有意な効果が示されたとしている。

Kots⁶⁾らの報告したランダム化比較試験では、平均年齢59歳とやや若く、サンプル数が26人と少なく舌根部のがんが42%を占めている。これによると、CRT開始前から開始した嚥下訓練の効果を評価したところ、CRT終了後3カ月と6カ月では非介入群と比較して介入群では、経口摂取状況および嚥下関連のQOLが有意に良好であったが、12カ月後では有意差がなかったとしている。KullberchやCarrollらもCRT開始前から嚥下リハビリテーションを行うことで嚥下に関するQOLスコアや治療後の嚥下機能は有意に改善すると報告している^{7,8)}が、CarrollらはCRT終了後12カ月の時点でのPEGの抜去率には有意差がなかったとしている。長期的な改善に有意差がない理由として、KotsやCarrollらはサンプルサイズの結果である可能性がある^{6,8)}と考察している^{6,8)}。加えてCarrollらはPEGの長期使用に関連する交絡変数として、機能的には嚥下可能であるにも関わらずPEGを抜去しない「学習性不使用」の問題があると考察している⁸⁾。

一方でRetelらのランダム化比較研究⁹⁾では、治療後12カ月の時点で対照群の約25%が経管栄養を必要としていたのに対し、予防的嚥下運動プログラムを追加した実験群ではわずか3%であった。

Hutcheson¹⁰⁾らは放射線治療関連嚥下患者に対する呼吸筋強化プログラムは嚥下の安全性を有意に改善すると述べており、嚥下リハビリテーションに加えて呼吸筋のトレーニングを行うことは有用であると思われる。

今回検索した論文のほとんどが咽喉頭がん患者を対象としており、口腔がんが含まれる論文は少なかった。また、採用した論文には高齢者は含まれているものの、平均年齢はいずれも60歳代前後であった。摂食嚥下リハビリテーションを行うことで、短期的な有効性が認められる論文が多かった。長期的に有意な改善が見られない理由としてサンプルサイズが十分ではないことが考えられるが、治療前から継続して摂食嚥下リハビリテーションを行うことは有用である可能性がある。

● 参考文献

- 1) 兵頭政光：口腔・中咽頭癌治療にともなう嚥下障害への対応。口科誌 67：223-227, 2018.
- 2) Caudell JJ, Schaner PE, et al. : Dosimetric Factors associated with long-term dysphagia after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. Int J Radiation Oncology Biol Phys 76 : 403-409, 2010.
- 3) Van der Molen L, van Rossum MA, et al. : A randomized preventive rehabilitation trial in advanced head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy : feasibility, compliance, and short-term effects. Dysphagia 26 : 155-170, 2011.
- 4) Duarte VM, Chhetri DK, et al. : Swallow preservation exercises during chemoradiation therapy maintains swallow function. Otolaryngol Head Neck Surg 149 : 878-884, 2013.
- 5) Hajdu SF, Wassel Irene, et al. : Swallowing exercise during head and neck cancer treatment : Results of a randomized trial. Dysphagia 37 : 749-762, 2022.

- 6) Kotz T, Federman AD, et al. : Prophylactic swallowing exercises in patients with head and neck cancer undergoing chemoradiation. Arch Otolaryngol head neck surg 138 : 376-382, 2012.
- 7) Kulberch BD, Rosenthal EL, et al. : Pretreatment, preoperative swallowing exercises may improve dysphagia quality of life. Laryngoscope 116 : 883-886, 2006.
- 8) Carroll WR, Locher JL, et al. : Pretreatment Swallowing exercises improve swallow function after chemoradiation. Laryngoscope 118 : 39-43, 2008.
- 9) Retel VP, van der Molen L, et al. : A cost-effectiveness analysis of a preventive exercise program for patients with advanced head and neck cancer treated with concomitant chemo-radiotherapy. BMC Cancer 11 : 475, 2011.
- 10) Hutchenson KA, Barrow MP, et al. : Expiratory muscle strength training for radiation-associated aspiration after head and neck cancer : A case series. Laryngoscope 128 : 1044-1051, 2018.

CQ
8-3

頸部郭清が行われた高齢口腔がん患者に対して、術後のリハビリテーション治療（上肢機能訓練）は有用か？

A 成人の頭頸部がんに対する頸部リンパ節郭清術が行われる患者に対して、術後のリハビリテーション治療（上肢機能訓練）を行うことが推奨されることから、高齢者進行口腔がん患者においても術後のリハビリテーション治療（上肢機能訓練）は有効である可能性はあるがその効果は不明である。
(日本リハビリテーション学会ガイドラインの頭頸部がん対象ではグレード1B,強い推奨)

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

介入と術後障害に関する検討⁴⁾では、介入群は上肢挙上テストの「締め付け」「しびれ」「外観」が有意に ($p<0.05$) 改善していた。郭清術後質問票の合計点数でもリハビリテーション治療介入群で自覚症状が有意に軽減された ($p<0.05$)。運動障害に対しては有意な差を認めなかったものの、締め付けやしびれ等の感覚障害に対しては有意に軽減しており、早期リハビリテーション治療の有用性が示唆された。

● 参考文献

- 1) McNeely ML, Parliament MB, et al. : Effect of exercise on upper extremity pain and dysfunction in head and neck cancer survivors : a randomized controlled trial. Cancer 113 : 214-222, 2008.
- 2) McNeely ML, Parliament M, et al. : A pilot study of a randomized controlled trial to evaluate the effects of progressive resistance exercise training on shoulder dysfunction caused by spinal accessory neurapraxia/neurectomy in head and neck cancer survivors. Head Neck 26 : 518-530, 2004.
- 3) McGarvey A, Hoffman GR, et al. : Maximizing shoulder function after accessory nerve injury and neck dissection surgery : A multicenter randomized controlled trial. Head Neck 37 : 1022-1031, 2015.
- 4) 斎藤真, 坂本耕二, 他 : 副神経を温存し、頸神経を切断した頸部郭清術後の障害と早期リハビリ介入の有用性の検討. 頭頸部外科 28 : 63-68, 2018.

解説

本CQで採用した頭頸部がん患者に対するリハビリテーション治療効果に関する報告は4論文で、ランダム化比較対照試験が3論文、症例対象研究が1論文であった。いずれも対象に65歳以上の高齢者は含まれているが、高齢者に限定した報告は見当たらなかった。頭頸部がん術後における上肢の痛みと機能障害に対する漸増的抵抗運動トレーニング効果について検討したランダム化比較対照試験^{1,2)}では、術後12週間漸増抵抗運動を行った群は、標準的訓練群（自動・他動関節可動域訓練、ストレッチのみ行った群）に比較し、上肢筋力や肩関節外転・外旋可動域、持久力、Shoulder Pain and Disability Index (SPADI) による自覚的な肩の疼痛と障害スコアにおいて有意な改善を認めた。

副神経の損傷に伴う肩の機能障害を有する頭頸部がん術後患者は、漸増的抵抗運動トレーニングにより肩の痛みと機能障害が有意に軽減し、上肢の筋力と持久力も改善した。また、僧帽筋の萎縮によって痛みが二次的に生じると考えられており、肩甲骨周囲の筋力を高めることにより痛みを軽減できる可能性が示唆されている。訓練のアドヒアランスは、87%¹⁾、93%²⁾と、高い数値で維持されていた。

頸部郭清術後の副神経肩機能障害に対する早期集中理学療法の効果を検討したランダム化比較試験³⁾では、12カ月の研究期間中、対照群と筋力増強訓練群の両方で、能動的な肩の外転と屈曲、肩の痛みで差が認められなかった。訓練開始後3カ月時点での自動外転の可動域において筋力増強訓練群の方が有意に改善 (95% CI : 7.3-46, $p<0.01$) したが、6カ月・12カ月の評価では有意差は認めなかった。また、両群におけるThe Neck Dissection Impairment Index (NDII) に関しては有意差を認めなかった。副神経を温存した頸部郭清術後患者を対象としたリハビリテーション治療

CQ
8-7

高齢口腔がん患者の顎欠損に対して顎補綴治療は有用か？

A 一般成人と同様に、高齢口腔がん患者の顎欠損症例では、顎義歯単独、再建手術と歯科インプラントとの併用、または再建手術と顎義歯の併用が機能回復に有用である可能性がある。
(顎顔面補綴診療ガイドラインでは、QA 扱い)

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

上顎欠損は、口腔・鼻・副鼻腔の交通に伴う咀嚼・嚥下・構音障害などの機能障害ならびに整容上の問題が生じるため、患者のQOLは著しく低下する¹⁻³⁾。その対処法として、上顎部分切除術では、硬口蓋・歯槽部片側欠損以下で残存歯があれば、顎義歯が有用である⁴⁾。また、再発高リスク症例では、顎義歯が適用され、経過良好ならば必要に応じて二次再建を検討される⁵⁾。亜全摘術（眼窩底保存）以上の欠損や無歯顎では、再建手術や歯科インプラント治療が機能回復には有用であるが、最終的には再建術後の顎義歯装着により機能回復されることが望ましい^{6,7)}。

下顎欠損では、顎堤、軟組織、歯を利用した顎義歯を用いて、咀嚼・嚥下機能、構音機能、審美性の回復が目的である。しかし、口腔がん手術では、下顎欠損は多種多様で、周囲軟組織も切除されることが多いため、下顎や舌の運動障害を伴う。そのため、顎義歯に加えて、パラタルランプ（咬合斜面板）、舌接触補助床（Palatal Augmentation Prosthesis : PAP）等を併用して下顎や舌の機能を補う必要がある。顎義歯だけではなく、補助的な補綴装置の効果も含めて総合的に評価する必要がある。一般的に、顎義歯は、経時的に下顎運動を安定させ、咀嚼時の下顎運動の経路とリズムを整えることで、咀嚼機能が著しく回復することが示唆されている⁸⁾。

高齢口腔がん患者では、手術後に顎補綴治療を行うと、口腔機能（咀嚼・嚥下・構音）が口腔関連 QOL（OHRQoL）の向上に関連していた⁹⁾。また、頭頸部がん術後患者に対する顎義歯使用は、栄養状態を改善させることが示されている¹⁰⁾。さらに、中咽頭がん術後の鼻咽腔閉鎖不全に対する、スピーチエイドとオプチュレーター付きの顎顔面補綴装置の使用は、構音機能の回復に有用であったと報告されている¹¹⁾。口腔がん術後患者でも、顎義歯の装着は、発語明瞭度や構音機能の改善に有用である¹²⁾。

本CQで抽出された文献では、RCTおよびメタアナリシスは認められず、多くは症例集積に基づく後方視的検討のみであった。

参考文献

- 1) Vickery LE, Latchford G, et al. : The impact of head and neck cancer and facial disfigurement on the quality of life of patients and their partners. *Head Neck* 25 : 289-296, 2003.
- 2) Depprich R, Naujoks C, et al. : Evaluation of the quality of life of patients with maxillofacial defects after prosthodontic therapy with obturator prostheses. *Int J Oral Maxillofac Surg* 40 : 71-79, 2011.
- 3) 塩入重彰, 村上和裕, 他 : 上顎欠損患者において顎義歯は外科的再建よりも機能回復に有効か? *顎顔面補綴* 42 : 18-23, 2019.
- 4) 岡本美孝, 吉野泰弘, 他 : 上顎癌治療後の咀嚼能 口蓋半側欠損に対する義顎装用症例の検討. *頭頸部外科* 108 : 215-219, 1998.
- 5) Kermer C, Poeschl PW, et al. : Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the maxilla and nasal sinuses. *J Oral Maxillofac Surg* 66 : 2449-2453, 2008.
- 6) 木股敬裕, 内山清貴, 他 : 頭頸部癌切除後の機能再建 上顎部を中心とした腫瘍切除と機能回復 国立がんセンターにおける上顎を中心とした即次再建の現状ならびに無歯顎症例に対する簡便なスリット型口蓋再建. *頭頸部腫瘍* 27 : 679-684, 2001.
- 7) Elsherbiny M, Mebed A, et al. : Microvascular radial for e arm fasciocutaneous free flap for palatomaxillary reconstruction following malignant tumor resection. *J Egypt Natl Canc Inst* 20 : 90-97, 2008.
- 8) Marunick MT, Mathog RH : Mastication in Patients treated for head and neck cancer : A pilot study. *J Prosthet Dent* 63 : 566-573, 1990.
- 9) Hagio M, Ishizaki K : Maxillofacial prosthetic treatment factors affecting oral health-related quality of life after surgery for patients with oral cancer. *J Prosthet Dent* 119 : 663-670, 2018.
- 10) Yanagi A, Murase M : Investigation of nutritional status using the Mini Nutritional Assessment- Short Form and analysis of the relevant factors in patients with head and neck tumour. *Gerodontology* 34 : 227-231, 2017.
- 11) Bohle G3rd, Rieger J : Efficacy of speech aid prostheses for acquired defects of the soft palate and velopharyngeal inadequacy-clinical assessments and cephalometric analysis : a Memorial Sloan-Kettering Study. *Head Neck* 27 : 195-207, 2005.
- 12) 井上知佐子, 加藤正子, 他 : 口腔腫瘍切除後患者の発語特徴と顎義歯の効果. *音声言語医学* 52 : 217-224, 2011.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

CQ
8-5

高齢口腔がん患者に対するインプラント補綴治療は口腔機能の回復や QOL の向上に有用か？

A 高齢口腔がん患者に対するインプラント補綴治療が口腔機能や QOL に与える影響を示した質の高いエビデンスはなく、明らかではない。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

本 CQ で採用した高齢口腔がん患者に対するインプラント補綴治療の効果に関する報告は、観察研究が 8 論文¹⁻⁸⁾、症例報告 2 論文^{9, 10)}、症例対照研究 2 論文^{11, 12)}、システマティックレビュー 1 論文¹³⁾、ランダム化比較対照試験を行った研究はなかった。このシステマティックレビューは、観察研究 8 論文をレビューしており、今回抽出された 2 論文を含んでいたが、6 論文は今回の検索では抽出できなかった。なお 6 論文のうち 2 論文はインプラント補綴による効果を検討していなかった。

観察研究が 12 論文で対象患者数は 8 名から 164 名、平均年齢は 40.0 歳から 67.3 歳（年齢記載なしが 3 論文、平均年齢が 65 歳未満の論文が 2 論文（40.0 歳、45.2 歳）であった。対象患者の年齢幅は 28 歳から 89 歳で、対象者がすべて高齢者である論文はなかった。インプラント補綴を行った部位については様々で、詳細な記載があった論文は限られており、上顎の顎欠損に関する論文は 2 論文であった。インプラントによる放射線治療への影響に関する論文も 2 論文みられたが、どちらも影響はないと考察していた。インプラント補綴の効果についての比較対象については、義歯による補綴後にインプラント補綴を行い比較したものが 1 論文あったが、他は手術前との比較や、インプラント補綴前後の評価であった。

インプラント補綴の効果指標については、アンケートによる満足度評価（咀嚼、発話、構音、嚥下、義歯、QOL、顔の輪郭）最も多く 6 論文であった。その他、VAS スケールによる満足度評価 1 論文、咬合圧計による最大咬合力と咀嚼チェックガムによる咀嚼能力検査 1 論文、OHRQoL 評価 1 論文、EORTC QLO 30 と EORTC H&N 評価 1 論文、山本の咬度表（山本式総義歯咀嚼能率判定）1 論文、ピーナッツ、ニンジンを用いた咀嚼能力テスト 1 論文と既存の評価ツールを用いた論文はそれぞれ 1 論文しかなかった。インプラント補綴による効果については、ほとんどの論文で QOL と口腔機能、特に咀嚼機能を改善するとの結果であった。1 論文のみ嚥下機能と QOL については有意差がみられなかったとしている。

症例報告の 2 論文の症例数はそれぞれ 12 例（平均年齢 61 歳）と 4 例（50 歳、61 歳、18 歳、69 歳）

で、前者は舌形成術とインプラントを行った症例、後者は広範囲顎骨切除にてインプラントによる補綴を行った症例で、前者では舌の可動性と咀嚼能力が改善、後者では咀嚼機能の改善と患者満足度が得られ、QOL が改善したとしている。

症例対照研究の 2 論文の内容は、1 論文は腫瘍の手術時にインプラント手術を受けた患者 10 例と即時インプラント手術を受けていない患者 10 例を比較している（平均年齢 60 歳）。結果、即時インプラント手術は術後の合併症や術後放射線治療の合併症のリスクを増加せず、開口障害が少なかったと報告している。もう 1 論文は下顎部分切除患者において、従来の義歯による補綴を行った患者 46 名（平均年齢 55 歳）とインプラントによる補綴治療を行った患者 46 名（平均年齢 70 歳）を比較している。結果、インプラント補綴は咀嚼機能を有意に改善したが、治療が完了した割合は、義歯補綴が 72%、インプラント補綴が 35% であったと報告している。システマティックレビュー論文は抽出基準を満たさない 2 論文を含むが、口腔がんの切除を受けた患者は、咀嚼機能と満足度に関して、インプラント義歯から恩恵を受ける可能性がある」と結論付けている。

本解説では高齢口腔がん患者に対するインプラント補綴治療は生活の質や口腔機能の回復に効果があるかとの CQ に関して、16 論文をレビューした。結論として、高齢口腔がん患者に対するインプラント補綴治療は生活の質や口腔機能の回復に効果がある可能性があるが、現状では質の高い研究は行われておらずその有用性は明らかではない。

参考文献

- 1) Kovacs AF : Assessment of prosthetic restorations on bone-locked implants in patients after oral tumor resection. J Oral Implantol 24 : 101-109, 1998.
- 2) 狩野岳, 砂川元, 他 : 口腔癌切除症例へのインプラント義歯の応用. 琉球医学会誌 21 : 89-94, 2002.
- 3) Katsoulis J, Fierz J, et al. : Prosthetic rehabilitation, implant survival and quality of life 2 to 5 years after resection of oral tumors. Clin Implant Dent Relat Res 15 : 64-72, 2013.
- 4) Huang W, Wu Y, et al. : Long-term results for maxillary rehabilitation with dental implants after tumor resection. Clin Implant Dent Relat Res 16 : 282-91, 2014.
- 5) Korfage A, Raghoobar GM, et al. : Overdentures on primary mandibular implants in patients with oral cancer : a follow-up study over 14 years. Br J Oral Maxillofac Surg 52 : 798-805, 2014.
- 6) Kobayashi Y, Sumida T, et al. : The Contribution of Dental Implants to Functional Artificial Restoration After Treatment of Oral Cancer. Anticancer Res 36 : 3053-3056, 2016.
- 7) Sumida T, Kobayashi Y, et al. : Bite Force and Masticatory Performance Using Implant-supported Overdentures After Treatment of Mandibular Cancer. Anticancer Res 36 : 4077-4080, 2016.
- 8) Schiegnitz E, Muller LK, et al. : Clinical long-term and patient-reported outcomes of dental implants in oral cancer patients. Int J Implant Dent 7 : 93, 2021.
- 9) Kwakman JM, Voorsmit RA, et al. : Improvement in oral function following tumour surgery by a combination of tongue plasty by the Steinhauser technique and osseointegrated implants. J Craniomaxillofac Surg 25 : 15-18, 1997.
- 10) 栗田浩, 成川純, 他 : たとえ数本のデンタルインプラントでも患者の QOL は向上する. 頭頸部癌 32 : 16-23, 2006.
- 11) Garrett N, Roumanas ED, et al. : Efficacy of conventional and implant-supported mandibular resection prostheses : study overview and treatment outcomes. J Prosthet Dent 96 : 13-24, 2006.
- 12) Sandoval ML, Rosen EB, et al. : Immediate dental implants in fibula free flaps to reconstruct the mandible : A pilot study of the short-term effects on radiotherapy for patients with head and neck cancer. Clin Implant Dent Relat Res 22 : 91-95, 2020.

120 8. リハビリテーション

- 13) Said MM, Otomaru T, et al. : Systematic review of literature : functional outcomes of implant-prosthetic treatment in patients with surgical resection for oral cavity tumors. J Investig Clin Dent 8 (2) : 2017.
- 14) Roumanas ED, Garrett N, et al. : Masticatory and swallowing threshold performances with conventional and implant-supported prostheses after mandibular fibula free-flap reconstruction. J Prosthet Dent 96 : 289-297, 2006.
- 15) Schoen PJ, Raghoobar GM, et al. : Prosthodontic rehabilitation of oral function in head-neck cancer patients with dental implants placed simultaneously during ablative tumour surgery : an assessment of treatment outcomes and quality of life. Int J Oral Maxillofac Surg 37 : 8-16, 2008.
- 16) Dholam KP, Bachher GK, et al. : Assessment of quality of life after implant-retained prosthetically reconstructed maxillae and mandibles postcancer treatments. Implant Dent 20 : 85-94, 2011.
- 17) El-Sayed WM, Gad MA, et al. : Prosthodontic management of maxillectomy patients with dental implants in residual zygomatic bone : a preliminary report. Int J Prosthodont 27 : 534-40, 2014.

9

がん救急

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

CQ9-1 高齢口腔がん患者における気管切開の適応は？

CQ9-2 高齢口腔がん患者では、周術期せん妄にどのような対策が必要か？

CQ9-3 高齢者口腔がん患者における血栓リスク対応はどうすべきか？

高齢者において手術を確実、安全に行うためには、より慎重で計画的な周術期管理が必要である。高齢者では、その身体的・精神的脆弱性から想定外の合併症が出現し、救急処置を要することがある。また、予備力が低く、回復が遅れ遷延化したり、不可逆的障害が生じる場合もある。

周術期合併症として、術後出血、創感染、皮弁血流障害などの局所合併症や呼吸循環障害、せん妄といった異常な精神機能障害などの全身合併症が挙げられ、これらへの対応が必要となる。本稿では、後者について解説する。

本WGでは、口腔がん特有な①気管切開の適否とその注意点、②周術期血栓症、③周術期せん妄のCQを立て、文献検索を行った。口腔がん手術後の口腔や咽喉頭の浮腫は致命的な合併症となることがある。特に、頸部手術の後の気道管理は、2022年に日本医療安全調査機構から注意が喚起されているが、待機的気管切開の適応は施設や医療者によって異なり、一定の見解は得られていない。高齢口腔がん患者では気管切開に伴う二次的合併症にも留意し、慎重な対応が求められる(CQ9-1)。

周術期血栓症やせん妄は、術後の全身状態や退院後の日常生活活動(ADL)に影響を与える合併症である。これらは、手術を受ける高齢患者において発症率が高く、特に口腔がん切除後の再建手術はリスクが高い。リスクを適切に評価し、多職種で予防的な介入を行うことが重要である(CQ9-2, 9-3)。

これらは医療安全に大きく寄与するため、現代医療では最も重要視しなければならない問題である。

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト(初校)

CQ
9-1

高齢口腔がん患者における気管切開の適応は？

A 高齢者口腔がん患者における気管切開の要否について、特に再建手術においては、術後気管管理やトラブル防止の観点より実施が望ましいと思われる。高齢口腔がん術後患者は気管切開に関連した合併症の発症率が高く、慎重な管理を要する。

推奨の強さ 弱い エビデンスの確実性 D 合意率 100% (7/7)

解説

口腔がん術後は、口腔・咽頭浮腫に伴う上気道閉塞により致命的な合併症をきたすことがある。特に遊離組織による再建術(再建手術)を施行した患者では、上気道閉塞リスクは高い。また、誤嚥性肺炎の予防の面からも気管切開が行われることが多い。2022年に日本医療安全調査機構より発出された提言「頸部手術に起因した気道閉塞に係る死亡事例の分析」において、頸部操作を行った手術後には、気道閉塞に細心の注意を払うよう注意喚起されており、口腔がん手術において特に注意すべき事項である¹⁾。

口腔がん手術における気管切開の適応についての前向き試験では、気管切開を行った303例と気管挿管管理(手術翌日に抜管)した417例を比較検討している²⁾。本報告では、両群とも重大な気道トラブルは発生しなかったとされているが、両群間の病期や遊離組織再建の有無など術式に偏りがみられ、単純な比較は困難である上に、65歳以上の高齢者は含まれていないため、気管切開の適応を判断することは困難である。口腔がん再建手術における気管切開の適応について、舌半側以上の切除や下顎正中を含む切除などの広範囲の切除症例や、腹直筋皮弁や骨皮弁などbulkyな皮弁を選択した場合は、術後の気道合併症予防のため気管切開が望ましいとされるが³⁾、具体的に質の高い検討がされた報告はない。また高齢者の気管切開の実施においては、円背や側弯、後縦靭帯骨化症などによる頸部後屈制限により適切な体位がとれないことがあり注意を要する。術前の画像診断による気管や大血管の位置異常の評価や、挿入長の調整が可能なカニューレの選択など術前に十分なシミュレーションを行い安全な気管切開の施行に努めるべきである⁴⁾。

高齢口腔がん患者の気管切開において、術後の気管孔関連合併症には注意を要する。口腔がん患者39/115例(34%)を含む頭頸部再建手術において、70歳以上と50~69歳の患者群を比較した後方視的研究では、70歳以上では誤嚥や呼吸器合併症による気管孔依存期間が若年者に比べて長くと報告している⁵⁾。また口腔がん患者22/24例(92%)を含む85歳以上の頭頸部がん患者再建手術後合併症を検討した後方視的研究では、気管切開患者は非気管切開患者より呼吸器感染症の発症率

が高かったと報告している⁶⁾。高齢患者の口腔がん手術において気管切開を行う場合は、術後の呼吸器合併症の発症率は若年者と比較して高くなりやすいことに注意する必要がある。

口腔がん手術、特に再建手術後の上気道閉塞の防止のために気管切開を行う有用性は高いと考えられるが、その必要度は術式や身体機能・予備能など多くの要素が複雑に関連する。今後、質の高い研究結果が待たれる。

● 参考文献

- 1) 一般社団法人日本医療安全機構. 医療事故の再発防止に向けた提言第16号 頸部手術に起因した気道閉塞に係る死亡事例の分析. 2022年3月
- 2) Myatra SN, Gupta S, et al.: Identification of patients for delayed extubation strategy versus elective tracheostomy for postoperative airway management in major oral cancer surgery: A prospective observational study in seven hundred and twenty patients. *Oral Oncol* 121: 105502, 2021.
- 3) Schmutz A, Dieterich R, et al.: Protocol based evaluation for feasibility of extubation compared to clinical scoring system after major oral cancer surgery safely reduces the need for tracheostomy: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol* 13: 43, 2018.
- 4) 桐田忠昭, 原田浩之, 他編著: 口腔癌. 医歯薬出版. 320-321, 2023.
- 5) Subramaniam N, Balasubramanian D, et al.: Peri-operative outcomes following major surgery for head and neck cancer in the elderly: institutional audit and case-control study. *J Laryngol Otol* 132: 742-747, 2018.
- 6) Chen XF, Chen YM, et al.: Free flap reconstruction for patients aged 85 years and over with head and neck cancer: clinical considerations for comprehensive case. *Br J Oral Maxillofac Surg* 55: 793-797, 2017.

CQ
9-2

高齢口腔がん患者では、周術期せん妄にどのような対策が必要か？

A せん妄のリスクファクターとして、高血圧症、糖尿病、ベンゾジアゼピン系薬の投与、喫煙、飲酒があげられ、これらに対する術前管理が必要である。また、長期間のICU管理、長時間の鎮静、臥床、電解質異常、脱水、低酸素血症、低アルブミン血症、貧血の是正が推奨される。

推奨の強さ 弱い エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

頭頸部がんにおける周術期せん妄の発症率は4~60%¹⁾であり、他領域の発症率(1~40%)より高いと報告されている²⁾。

周術期せん妄とは、手術を契機として発症する一過性的見当識障害、意識混濁、幻覚、異常行動といった異常な精神状態である。一般的に、周術期せん妄は短期的な精神障害といわれているが、長期的な生活機能や認知機能にも影響を及ぼすこともあり、術後1年でも約3割の患者が回復しないという報告³⁾もある。そのため、手術療法が第一選択となる口腔がん治療におけるせん妄対策は重要と考えられる。周術期せん妄対策として、術前にリスク因子⁴⁻⁷⁾を評価し、対策を講じることが必要とされる。リスクファクターには、高血圧、糖尿病、習慣性飲酒歴、喫煙、既存の認知障害、ベンゾジアゼピン系薬服用が挙げられている⁸⁻¹²⁾。高血圧、糖尿病患者に対する予防対策として、術前に適正範囲内のコントロールが望ましい。特に、高血圧に関しては、不規則な降圧薬の使用は周術期せん妄の危険因子となることが指摘されている⁸⁾。高齢者は不眠に対しては、ベンゾジアゼピン系薬剤が使用されていることが多く、減量または変更が望ましい。ベンゾジアゼピン系薬剤からラメルテオン(ロゼレム[®])、スボレキサント(ベルソムラ[®])への変更は、発症率は改善しないが、回復までの期間は有意に短縮すると報告されている⁹⁾。術中因子として長時間手術、大出血、気管切開の有無が挙げられている^{2, 6, 9, 11)}。術後因子として、ICU入室期間、鎮静時間、H2ブロッカーの使用、術後の脱水、電解質異常、低酸素血症、低アルブミン血症、貧血が挙げられている^{1, 9, 10, 13-15)}。術後の予防対策として早期離床が有用である。中川らは頭頸部がん患者の遊離皮弁再建後においてICU入室期間が2日では発症率が29%であったのに対し、1日では23%に低下し、さらに頸部運動制限を行わない場合は7%まで発症率が低下し、早期離床の有用性を報告している¹⁰⁾。また、ベッド上安静をせずに術後1日目から歩行を開始した症例では、せん妄発症率が有意に低下し、吻合血管のトラブルは認めなかったと報告している¹²⁾。術後鎮静においては、時間が長

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト(初校)

くなるほど覚醒遅延、環境への適応困難、精神的ストレス、身体的ストレス、鎮静薬投与量増加に伴う臓器への負荷により、せん妄が有意に多く発症したと報告されている¹³⁾。H2ブロッカーによるせん妄は、ヒスタミンが中枢神経のヒスタミン受容体との結合を遮断し、中枢神経系が抑制され、せん妄が発症する¹³⁾。H2ブロッカーは、腎排泄のため、腎機能が低下した高齢者ではリスクが高まるといわれている。

周術期せん妄は、入院期間の延長、医療費の増加、医療安全上のリスク増大などに繋がる。

● 参考文献

- 1) 福田裕次郎, 花井信広, 他: 頭頸部再建手術における術後せん妄の検討. 頭頸部外科 23: 445-450, 2013.
- 2) 大塚朋子, 小林啓一, 他: 口腔癌患者の術後せん妄に関する臨床統計的検討. 日本口腔外科学会雑誌 49: 192-197, 2003.
- 3) Saczynski JS, Marcantonio ER, et al.: Cognitive trajectories after postoperative delirium. N Engl J Med 367: 30-39, 2012.
- 4) Crawford JE, Zubair F, et al.: Postoperative delirium in patients with head and neck oral cancer in the West of Scotland. Br J Oral Maxillofac Surg 59: 353-361, 2021.
- 5) Yang R, Lubek JE, et al.: Head and neck cancer surgery in an elderly patient population: a retrospective review. Int J Oral Maxillofac Surg 43: 1413-1417, 2014.
- 6) Yamagata K, Onizawa K, et al.: Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing head and neck cancer surgery. Int J Oral Maxillofac Surg 34: 33-36, 2015.
- 7) Booka E, Kamijo T, et al.: Incidence and risk factors for postoperative delirium after major head and neck cancer surgery. J Craniomaxillofac Surg 44: 890-894, 2016.
- 8) Kong S, Wang J, et al.: Effect of hypertension and medication use regularity on postoperative delirium after maxillofacial tumors radical surgery. Oncotarget 12: 1811-1820, 2021.
- 9) 中川雅裕, 飯田拓也, 他: 頭頸部マイクロ手術後の安静度と術後せん妄の関係について. 頭頸部癌 31: 576-580, 2005.
- 10) Weed HG, Lutman CV, et al.: Preoperative identification of patients at risk for delirium after major head and neck cancer surgery. Laryngoscope 105: 1066-1068, 1995.
- 11) Shah S, Weed HG, et al.: Alcohol-related predictors of delirium after major head and neck cancer surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 138: 266-271, 2012.
- 12) 上條朋之, 松本晃明, 他: 頭頸部がん術後せん妄に対する睡眠マネジメント効果の検討. 日耳鼻 121: 31-37, 2018.
- 13) 那須隆, 小池修治, 他: 頭頸部癌遊離再建症例における術後早期離床の影響と効果. 頭頸部癌 37: 110-115, 2011.
- 14) 菊池大介, 松塚崇, 他: 当科における頭頸部癌再建術後の過活動型せん妄と鎮静時間の関連性. 頭頸部外科 21: 303-306, 2011.
- 15) Hasegawa T, Saito I, et al.: Risk factors associated with postoperative delirium after surgery for oral cancer. J Craniomaxillofac Surg 43: 1094-1098, 2015.
- 16) 中川雅裕, 永松将吾, 他: マイクロサージェリー術後のベッド上安静は必要か?. 頭頸部癌 35: 412-415, 2009.

CQ
9-3

高齢者口腔がん患者における血栓リスク対応はどうすべきか？

A 高齢者口腔がん患者における血栓リスクは高いと考えられる。特に長時間手術と遊離皮弁再建ではさらに高くなる。そのため、薬理的血栓予防が推奨される。しかし、頭頸部領域の出血は重篤な合併症を生じる可能性があるため、薬理的血栓予防は慎重に検討し、非薬理的血栓予防を中心とした多面的な介入を推奨する。

推奨の強さ 弱い エビデンスの確実性 D 合意率 100% (7/7)

解説

高齢口腔がん患者における血栓リスクを評価した文献はなく、本CQへの解答として十分な情報は得られなかった。そのため、高齢がん患者の血栓リスクと予防について検証した。

日本人の血栓症（venous thromboembolism: VTE）発症率は、肺血栓塞栓症（pulmonary embolism: PE）で0.8%、深部静脈血栓症（deep vein thrombosis: DVT）で3.9%と欧米の23.8%、11.3%と比較して低いとされていたが、近年生活習慣の欧米化や高齢化により増加している^{1, 2, 3)}。日本におけるVTEの発症年齢は、平均69.1歳であり、80歳代にピークがあり、次いで70歳代、90歳代と高齢者に多いと報告されている⁴⁾。

がん患者におけるVTE発症率は、8.4~13.6%と高く^{5, 6)}、非がん患者の6~7倍と報告されている^{7, 8)}。臓器別での発症率は、膵臓がんで10.2%と最も高く、次いで胃がん7.1%、卵巣がん7.1%、肺がん6.8%、食道がん6.3%の順であり、頭頸部がんでは0.6%程度と低い^{6, 8-10)}。また、病期が進んでいるほどVTEの発症頻度が高いことも知られており、VTE発症の相対危険度はステージI、II、III、IVでそれぞれ2.9、2.9、7.5、17.1である¹¹⁾。担がん患者における血栓形成の機序には、組織因子産生、システインプロテアーゼ産生、ムチン産生、低酸素血症下でMet oncogeneが誘導されることによるプラスミノゲン活性化抑制因子（PAI）-1やシクロオキシゲナーゼ（COX）-2の産生など多くの報告がされているが、いまだに十分に解明はされていない^{12, 13)}。

がんと血栓症の歴史は古く、1865年にArmand Trousseauが腹部悪性腫瘍に合併した移行性血栓性静脈炎を報告したことからTrousseau症候群として有名である¹⁴⁾。Trousseau症候群は、脳梗塞をしばしば合併することから「がんに合併した脳梗塞=Trousseau症候群」と誤解されることも多いが、がんに伴う凝固能亢進状態を基盤とした血栓形成する病態全体を意味している^{12, 15-17)}。現在は、Trousseau症候群にがん治療に伴い出現する血栓症（治療関連血栓症）などを加えた幅広い血栓症の概念としてがん関連血栓症（cancer-associated thrombosis: CAT）と定義されるよう

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

になった¹⁸⁾。

一般がん患者における周術期のVTE発症率は、1.6～2.1%^{10, 19)}で、リスク因子は、高齢(≥65歳)、VTEの既往、進行がん、長時間手術(>2時間)、長期の寝たきり(>3日)、うっ血性心不全、BMI≥25、血小板増加症(>40万)、低アルブミン(<3.0)などがあげられた^{10, 19)}。頭頸部がん患者における周術期のVTEに関するデータは非常に限られているが、がんを含む頭頸部領域での発症率は0.31～2.1%^{20, 21)}、頭頸部がんでは0.6～2.9%^{22, 23)}であった。しかし、頭頸部がん術後のVTEにおける前向き試験が1編あり13%と高かった。この報告には、口腔がんが45%含まれているが、遊離皮弁再建を含む長時間手術が80%と手術内容に偏りが見られた²⁴⁾。頭頸部領域の周術期におけるVTEリスク因子は、高齢(≥70歳)、長時間手術(≥4時間)、遊離皮弁再建、VTEの既往、長期の寝たきり(>3日)、体重減少、低アルブミン(<3.0)、うっ血性心不全などがあげられた^{20, 21)}。なかでも長時間手術と遊離皮弁再建はリスク因子として報告が多かった^{20, 23, 24)}。さらに、がん患者が術後にVTEが発症すると死亡率は6倍高くなる¹⁰⁾。つまり、頭頸部がん患者での術後VTEは、以前は低いと考えられていたが、実際は高い可能性がある。なかでも、長時間手術と遊離皮弁再建はVTEリスクが高くなる。その他、高齢、VTEの既往、低栄養、うっ血性心不全、長期の寝たきりは、がんの手術全般でVTEのリスク因子である。そのため、高齢口腔がん患者の周術期におけるVTEリスクは高いと考えられる。VTEを発症すると予後が悪くなるため、長時間手術と遊離皮弁再建は注意が必要である。

さらに周術期のVTE予防についても調査した。米国臨床腫瘍学会(ASCO)や欧州臨床腫瘍学会(ESMO)の臨床実践ガイドラインでは、がん患者においては術前からの薬理的血栓予防が推奨されている^{17, 25)}。がん患者におけるVTE予防としての抗凝固薬に関するシステマティックレビュー・メタ解析において、低分子量ヘパリンまたは直接経口Xa因子阻害薬は、プラセボと比較してVTEイベントを低下させた。さらに、低分子量ヘパリンではプラセボと比較して全死因死亡率を有意に改善した。安全性に関しては、低分子量ヘパリンと直接経口Xa因子阻害薬ともにプラセボと比較して大出血のリスクを増加させなかった²⁶⁾。しかし、これらは高齢者に限定したものである。欧州麻酔学会(ESA)は、高齢者の周術期のVTE予防において慎重な抗凝固薬の使用と早期離床や空気圧迫装置などの多面的な介入を推奨している²⁷⁾。つまり、海外では高齢がん患者の周術期においても薬理的血栓予防を推奨している。しかし、頭頸部領域の出血は、気道緊急など重篤な合併症を生じる可能性があるため他の領域よりも周術期の薬理的血栓予防には慎重になる。また、頭頸部領域ではVTEの発症リスクが低いと認識されていたため、薬理的血栓予防の遵守率が低く、VTE予防には多様性がある^{28, 29)}。そのため、高齢口腔がん患者における周術期の薬理的血栓予防は慎重に検討し、非薬理的血栓予防を中心とした多面的な介入が推奨される。

高齢口腔がん患者における化学療法と血栓に関する文献はないが、オランダのコホート研究において、がん患者に対する化学療法で2.2倍、ホルモン療法で1.6倍血栓の頻度が増加したと報告されている⁸⁾。化学療法における血栓形成に関する病態については不明な点が多いが、血栓を併発しやすい薬剤として、殺細胞性抗がん剤ではプラチナ製剤、タキサン系抗がん剤が知られている。分子標的薬では多くの薬剤で血栓を合併するが、特に血管新生阻害薬やマルチチロシンキナーゼ阻害薬では多く合併する³⁰⁾。ESMOの臨床実践ガイドラインでは化学療法における薬理的血栓予防を

推奨している¹⁷⁾。ASCOでは入院がん患者で、薬理的血栓予防を推奨しているが、外来がん患者ではルーチンには推奨していない²⁵⁾。

日本では、がん患者における周術期や化学療法における薬理的血栓予防は推奨されてない。これは日本人と欧米人でのVTE発症率には差があり、承認薬物も欧米とは異なるためであり、今後日本独自の高齢口腔がん患者に対するVTEリスクの階層化やVTE予防方法も検討していく必要がある。

● 参考文献

- 1) Sakuma M, Nakamura M, et al : Venous thromboembolism : deep vein thrombosis with pulmonary embolism, deep vein thrombosis alone, and pulmonary embolism alone. *Circ J* 73 : 305-309, 2009.
- 2) Hirst AR, Gore I, et al : Myocardial infarction and pulmonary embolism. *Arch Pathol* 80 : 365-370, 1965.
- 3) 小林隆夫 : 7 静脈血栓塞栓症の予防・治療ガイドラインについて. *血栓止血誌* 19 : 12-17, 2008.
- 4) 佐戸川弘之, 八巻隆, 他 : 深部静脈血栓症例と静脈 血栓塞栓症の予防についてのアンケート調査—本邦における静脈 疾患に関するサーベイ XIII—日本静脈学会静脈疾患サーベイ委員会報告. *静脈学* 23 : 271-281, 2012.
- 5) Paneesha S, McManus A, et al : Frequency, demographics and risk (according to tumour type or site) of cancer-associated thrombosis among patients seen at outpatient DVT clinics. *Thromb Haemost* 103 : 338-343, 2010.
- 6) Lyman GH, Culakova E, et al : Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res* 164 : S112-118, 2018.
- 7) Blom JW, Doggen CJ, et al : Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 293 : 715-722, 2005.
- 8) Blom JW, Vanderschoot JP, et al : Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients : results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 4 : 529-535, 2006.
- 9) Stein PD, Beemath A, et al : Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 119 : 60-68, 2006.
- 10) Merkow RP, Bilimoria KY, et al : Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery : extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg* 254 : 131-137, 2011.
- 11) Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, et al : Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population : a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer* 103 : 947-953, 2010.
- 12) 野川茂 : がんと脳梗塞—トルソー症候群の臨床—. *日本血栓止血学会誌* 27 : 18-28, 2016.
- 13) Varki A : Trousseau's syndrome : multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 110 : 1723-1729, 2007.
- 14) Trousseau A : Phlegmasia alba dolens. *Clin Med Hotel Dieu De Paris* 3 : 94, 1865.
- 15) Gross L, Friedberg CK : Nonbacterial thrombotic endocarditis. Classification and general description. *Arch Intern Med* 58 : 620-640, 1936.
- 16) 山内真一郎 : トルソー症候群. *日内会誌* 97 : 45-48, 2008.
- 17) Falanga A, Ay C, et al : Venous thromboembolism in cancer patients : ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 34 : 452-467, 2023.
- 18) 向井幹夫 : がん関連血栓症に対するマネジメントの現状—がん関連静脈血栓塞栓症における最新の診療ガイドラインを中心に—. *血栓止血誌* 34 : 538-548, 2023.
- 19) Agnelli G, Bolis G, et al : A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery : the @RISTOS project. *Ann Surg* 243 : 89-95, 2006.
- 20) Mowery A, Light T, et al : Venous thromboembolism incidence in head and neck surgery patients : Analysis of the Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program (VASQIP) database. *Oral Oncol* 77 : 22-28, 2018.
- 21) Yarlagadda BB, Brook CD, et al : Venous thromboembolism in otolaryngology surgical inpatients receiving

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト(初校)

130 9. がん救急

- chemoprophylaxis. Head Neck 36 : 1087-1093, 2014.
- 22) Innis WP, Anderson TD : Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in otolaryngologic patients. Am J Otolaryngol 30 : 230-233, 2009.
- 23) Ali NS, Nawaz A, et al. Venous thromboembolism-incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with head and neck cancer : a tertiary care experience in Pakistan. Int Arch Otorhinolaryngol 19 : 200-204, 2015.
- 24) Clayburgh DR, Stott W, et al : Prospective study of venous thromboembolism in patients with head and neck cancer after surgery. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 139 : 1143-1150, 2013.
- 25) Key NS, Khorana AA, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer : ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 38 : 496- 520, 2020.
- 26) Barbarawi M, Zayed Y, et al. : The role of anticoagulation in venous thromboembolism primary prophylaxis in patients with malignancy : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Thromb Res 181 : 36-45, 2019.
- 27) Kozek-Langenecker S, Fenger-Eriksen C, et al. : European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis : Surgery in the elderly. Eur J Anaesthesiol 35 : 116-122, 2018.
- 28) Ahmad FI, Clayburgh DR : Venous thromboembolism in head and neck cancer surgery. Cancers Head Neck 1 : 13 : 2016.
- 29) Garritano FG, Andrews GA : Current practices in venous thromboembolism prophylaxis in otolaryngology-head and neck surgery. Head Neck 38 : E341-345, 2016.
- 30) 向井幹夫 : がん治療における血栓塞栓症 腫瘍循環器. 心臓 49 : 816-821, 2017.

10

栄養

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

CQ10-1 栄養評価は高齢口腔がん治療の予後因子として有用か？

CQ10-2 高齢口腔がん患者において術前の栄養状態は生命予後および合併症の発症に影響するか？

CQ10-3 高齢口腔がん患者において化学放射線療法前の栄養状態は治療成績や有害事象の発症，完遂率に影響するか？

CQ10-4 高齢口腔がん患者に治療前の栄養療法を行うべきか？

近年、がん治療において、栄養管理は予後、周術期管理合併症に関係する重要な因子とされており、ヨーロッパ臨床栄養代謝学会（以下 ESPEN : European Society for Nutrition and Metabolism）では、がん患者の栄養療法に関するガイドラインを作成している。進行口腔がん患者では、摂食障害と全身炎症反応による代謝異常の因子によりがん性悪液質が生じる。インスリンの抵抗性増大、脂質分解、酸化による体脂肪減少、骨格筋減少や蛋白代謝異常が生じ、栄養管理の介入が必要になる。進行口腔がんでは口腔形態・構造の変化および疼痛から摂食障害が起こるが、その他、各種のサイトカイン、エコノサイト、栄養シグナル、ホルモン、ニューロトランスミッター、一酸化窒素ペプチドの割拠で生じる食欲不振により栄養低下が起こる¹⁾。栄養状態の不良は、治療効果の低減生じる、合併症と致死率の増加、QOLの低下が生じる²⁻⁵⁾。そのため、全てのがん患者では診断と同時に栄養介入が重要である。特にがん患者のQOLスコアの決定因子解析では食事摂取量が20%、体重減少が30%と大半を占めることからこれらへの介入が必要である⁶⁾。

高齢者では、身体機能・予備能力は個体差が大きく、治療に対する耐治療能も様々である。そのため、高齢口腔がん患者では、一般成人に比べ治療前に綿密な栄養評価を行い、治療前・治療中を通し、必要に応じた栄養療法を施行することが重要である。各種がん治療の進歩の中で、栄養評価法、栄養管理の標準化を進めることは生存割合の向上や治療中、治療後のQOL維持のため緊急の課題である。今回、WG栄養では、高齢口腔がんに対する4つの栄養に関するCQを設定し検討を行った。

欧州臨床栄養代謝学会。

10) Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)

「術後回復強化プログラム」, エビデンスを複合させた集学的な周術期管理方法。

● 参考文献

- 1) Tsai VW, Husaini, et al. : Anorexia/cachexia of chronic diseases : a role of the TGF- β family cytokine MIC-1/GDF15. J Cachexia Sarcopenia Muscle 3 : 239-243, 2012. Pai PC, Chuang CC, et al. : Impact of Pretreatment Body Mass Index on Patients With Head-and-Neck Cancer Treated With Radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83 : e93-e100, 2012.
- 2) Okamoto K, Fukatsu K, et al. : Lack of preoperative enteral nutrition reduces gut-associated lymphoid cell numbers in colon cancer patients : a possible mechanism underlying increased postoperative infections complications during parental nutrition. Ann Surg 258 : 1059-1064, 2013.
- 3) Attia S, Feenstra M, et al. : Starved Guts : Morphologic and Functional Intestinal Changes in Malnutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 65 : 491-495, 2017.
- 4) Ryan AM, Healy LA, et al. : Short-term nutritional implications of total gastrectomy for malignancy, and the impact of parenteral nutrition support. Clin Nutr 26 : 718-727, 2007.
- 5) Bozzetti F, Gianotti L, et al. : Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients : the joint role of the nutritional status and the nutritional support. Clin Nutr 26 : 698-709, 2007.
- 6) Ravasco P, Monteiro-Grillo I, et al. : Cancer : disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. Support Care Cancer 12 : 246-252, 2004.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

栄養に関する用語、略語と解説

- 1) Body Mass Index (BMI)
肥満度を表す指標として国際的に用いられている体格指数。
- 2) Nutritional Risk Index (NRI)
アルブミン値と体重減少の程度を組み合わせる栄養状態を評価。
- 3) Geriatric Nutrition Risk Index (GNRI)
Nutritional Risk Index を高齢者向けに改良したもの。
- 4) Prognostic Nutritional Index (PNI)
血清 Alb と総リンパ球数を用いた予後栄養指数。
- 5) Total lymphocyte count (TLC)
総リンパ球数。
- 6) Modified Glasgow Prognostic Score (GPS)
血清 C 反応性蛋白値 (CRP) と血清アルブミン (Alb) 値を組み合わせる指標。
- 7) Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR)
血小板リンパ球比率。
- 8) Mini Nutritional Assessment-sort form (MNA-ASF)
高齢者に特化した栄養スクリーニングツール。食事摂取量の変化・体重変化・移動能力・ストレス・精神心理学的問題・BMI の 6 項目から構成される。
- 9) European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN)

CQ
10-1

栄養評価は高齢口腔がん治療の予後因子として有用か？

A 栄養評価は高齢口腔がん治療の予後予測に有用な可能性がある。現状では報告が少なく評価パラメータもさまざまであり、なお議論の余地がある。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 D 合意率 100% (7/7)

解説

頭頸部がん患者の予後に栄養状態が関与しているとの報告が近年増加しているが、その多くは必ずしも高齢者に限定はしていない。今回抽出された468文献中で65歳以上の高齢者、口腔がんに限って検討した文献はほとんどなく、ハンドサーチで得られた文献も採用し合計10編が抽出された。症例数は30～2023例とさまざまであり、また対象年齢も文献によりさまざまで、高齢者に限定し検討されているものは4編のみであった^{1,7-10}。頭頸部がんの予後と周術期の栄養評価を検討した報告では、栄養評価の手法は統一されておらず、指標としてG8, PS, BMI, PNI, NRI, GNRIが用いられていた。G8とBMIは複数の報告で有効とされていた^{1,2,6,9}。Pei-Hungら²とXiaodan Baoら⁶は頭頸部がんの放射線化学療法において18.5～19kg/m²以下の低BMIで予後不良と報告している。Yamadaら¹はG8 9.5以下、Uedaら⁹はG8 14以下を予後不良と報告している。AraiらはGNRIに注目し、口腔咽頭がん患者においてGNRI低下が予後不良になると報告している⁸。Kuriokaらは、術前栄養状態の不良が局所再発、遠隔転移のリスク要因であり、口腔扁平上皮癌の高リスク死亡因子であると報告している¹⁰。

現状では口腔がんに特化した栄養評価の報告はほとんどない。今後報告の増加に伴いより詳細な評価が可能になることが期待される。

参考文献

- 1) Yamada S, Hasegawa T, et al : Clinical significance of the G8 screening tool in elderly patients with oral squamous cell carcinoma. *Clinical Oral Investigations* 24 : 1953-1961, 2020.
- 2) Chang PH, Wang CH, et al : Pretreatment performance status and nutrition are associated with early mortality of locally advanced head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiation. *Eur arch Otorhinolaryngol* 270 : 1909-1914, 2013.
- 3) Pai PC, Chuang CC, et al : Impact of Pretreatment Body Mass Index on Patients With Head-and-Neck Cancer Treated With Radiation. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 83 : e93-100, 2012.
- 4) Rutter CE, Yovino S, et al : Impact of early Percutaneous Endoscopic Gastronomy Tube Placement on

nutritional status and hospitalization in patients with Head and Neck cancer receiving Definitive Chemoradiation Therapy. *Head Neck* 33 : 1441-1447, 2011.

- 5) Ling HH, Yeh KY, et al : Determining Malnutrition Assessment Criteria to Predict One-Year Mortality for Locally Advanced Head and Neck Cancer Patients Undergoing Concurrent Chemoradiotherapy. *Nutrients* 12 : 836, 2020.
- 6) Bao X, Liu F, et al : Nutritional assessment and prognosis of oral cancer patients : a large-scale prospective study. *BMC Cancer* 20 : 146, 2020.
- 7) van Deudekom FJ, van der Velden LA, et al : Geriatric assessment and 1-year mortality in older patients with cancer in the head and neck region : A cohort study. *Head Neck* 41 : 2477-2483, 2019.
- 8) 新井啓仁, 平野滋, 他 : 高齢者頭頸部癌における低栄養と予後に関する多施設共同研究 Koto-SG/HN : 中間解析報告. *頭頸部癌* 47 : 329-336, 2021.
- 9) 上田哲平, 篠森裕介, 他 : 高齢者頭頸部癌の予後診断における高齢者機能評価スクリーニングツールの有用性. *頭頸部癌* 47 : 376-381, 2021.
- 10) Kurioka K, Rin S, et al : The Impact of Pretreatment Low Body Mass Index on Cause-Specific Mortality in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. *Nutr Cancer* 75 : 520-531, 2023.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校） 10

CQ
10-2

高齢口腔がん患者において術前の栄養状態は生命予後および合併症の発症に影響するか？

A 術前の栄養状態は生命予後および合併症の発症に影響すると考えられるが、高齢口腔がん患者を対象とした報告はなく、エビデンスの高い報告は確認できなかった。今後、高齢口腔がんを対象としたさらなる研究が望まれる。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 D 合意率 100% (7/7)

解説

2001年に欧州静脈経腸栄養学会（European Society for Parenteral and Enteral Nutrition：ESPEN）により、術後回復強化プログラム（Enhanced Recovery After Surgery：ERAS）が提唱され、世界中の外科領域で行われるようになった。また、2017年には頭頸部再建におけるERASガイドライン¹⁾が公開され、ERASによって合併症発生率の低下や在院日数の短縮、医療コストの削減などが期待できると報告されている²⁾。ERASには周術期栄養管理に関する項目があり、栄養管理の重要性が注目されている。

口腔がん患者における術前の栄養状態に関する研究は、高齢者に限定した報告はなく、頭頸部がんに関する症例対象研究またはコホート研究であった。また、術前の栄養状態に関しては、統一した評価法はなく、指標としてBMI、PNI、Albを用いて検討されていた³⁻⁵⁾。

Abeらは102例の口腔がん一次手術症例において、術前のPNI ≤ 42.9群はOSおよびDFSが有意に低下したと報告している³⁾。また、Imaiらは188例の遊離組織移植再建を要する頭頸部がん患者うち口腔がん74例34.9%を対象とした症例対象研究において、PNI ≤ 40群は合併症発生率の増加と入院期間の延長に有意であった⁴⁾と報告している。この報告では、70歳以上と70歳未満で合併症発生に有意差を認めなかったため、高齢者においても有意な指標である可能性が考えられる。Limらは338例の頭頸部がん一次治療症例（手術、RT、CRTを含む）うち口腔がん94例27.8%において、治療前の血清Albが低い（< 3.5g/dL）患者は、DFS、CSS、OSが有意に低下した⁵⁾と報告している。

頭頸部がん症例において、術前の栄養状態は生命予後および合併症の発症に影響すると考えられるが、いずれの論文も高齢口腔がん患者を対象としていないため十分なエビデンスはなく推奨なしとした。今後、高齢口腔がん患者に対する術前の栄養評価を利用した介入研究や大規模ランダム化試験などさらなる研究が望まれる。

参考文献

- 1) Dort JC, Farwell DG, et al. : Optimal perioperative care in major head and neck cancer surgery with free flap reconstruction : a consensus review and recommendations from the Enhanced Recovery After Surgery Society. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 143 : 292-203, 2017.
- 2) Fearon KC, Ljungqvist O, et al. : Enhanced recovery after surgery : a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. Clinical Nutrition 24 : 466-477, 2005.
- 3) Abe A, Hayashi H, et al. : Prognostic impact of the prognostic nutritional index in cases of resected oral squamous cell carcinoma : a retrospective study. BMC Oral Health 21 : 40, 2021.
- 4) Imai T, Asada Y, et al. : Preoperative prognostic nutritional index as a method to predict postoperative complications after major head and neck surgery with free tissue transfer reconstruction. Jpn J Clin Oncol 50 : 29-35, 2020.
- 5) Lim WS, Roh JL, et al. : Pretreatment albumin level predicts survival in head and neck squamous cell carcinoma. Laryngoscope 127 : E437-442, 2017.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校） 10

CQ
10-3

高齢口腔がん患者において化学放射線療法前の栄養状態は治療成績や有害事象の発症、完遂率に影響するか？

A 化学放射線療法前の栄養状態が不良であれば有害事象の発症率が上昇し、完遂率、治療成績ともに低下すると考えられるが、今回抽出されたのは口腔がんや高齢者を含む頭頸部がんの報告であり、対象を高齢口腔がんに限定した論文はなかった。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 D 合意率 100% (7/7)

解説

口腔がんに対する化学放射線療法の多くは、切除不能な局所進展例や術後再発高リスク例に施行される¹⁾。このような症例では、化学放射線療法前すでに低栄養であることが多い。また化学放射線療法は高度な粘膜炎や口腔乾燥、味覚異常などで摂食不良となり栄養状態をさらに悪化させ治療継続が困難となる。高齢者は咀嚼や嚥下能が低下していることが多く、有病率が高く予備能も低下している。そのため高齢口腔がん患者に対する化学放射線療法前の栄養評価は非常に重要であり、適応を慎重に検討する必要があると考えられる。

化学放射線療法前の栄養状態に関する研究において高齢口腔がんに限定した報告はなく、年齢の平均あるいは中央値が50～54歳で口腔がんを17.4～53.0%含んだ高齢者と口腔がんを含めた頭頸部がんを対象とした症例対照研究またはコホート研究のみとなっている²⁻⁵⁾。また化学放射線療法前の栄養評価に関して統一した指標はなく、Body Mass Index (BMI)、総リンパ球数 (TLC)、Glasgow prognostic score (GPS)、Mini Nutritional Assessment-short form (MNA-SF)、予後栄養指数 (PNI)、血小板リンパ球比率 (PLR) を用いて検討されていた²⁻⁵⁾。

Paiらは1562例の頭頸部がんを対象とした研究で、化学放射線療法開始前のBMIが低い患者はCSS、OSが有意に不良と報告している²⁾。また、ChangらはBMIに加え、TLCが低い (<700/ μ L)患者も早期死亡率が有意に高いこと³⁾、ならびにGPSが高い患者はRFS、OSが有意に低いこと⁴⁾を報告している。局所進行頭頸部がんを対象とした前向き研究では、化学放射線療法開始前のPNIとPLRの組み合わせにおいて、低PNI/高PLR群の1年後死亡率が最も高く、高PNI/低PLR群が最も低かった⁵⁾。本研究では65歳以上と65歳未満で有意な差を認めないため、高齢者においても有用な指標である可能性が考えられる。HungらはMNA-SFを指標とした研究で、栄養状態不良な患者はCDDPによる重度の血液毒性が有意に高く、化学放射線療法の完遂率も有意に低かったと報告している⁶⁾。しかし、いずれの論文も口腔がんや高齢者を一定数含んだ頭頸部がんの報告であるため推奨なしとした。

今後、高齢口腔がんを対象とした臨床研究によるエビデンスの構築や、忍容性の判断基準になりうる栄養指標の確立が望まれる。

参考文献

- 1) 口腔癌診療ガイドライン改訂合同委員会編：口腔癌診療ガイドライン 2019年版。金原出版，2019。
- 2) Pai PC, Chuang CC, et al. : Impact of Pretreatment Body Mass Index on Patients With Head-and-Neck Cancer Treated With Radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 83 : e93-e100, 2012.
- 3) Chang PH, Yeh KY et al. : Pretreatment performance status and nutrition are associated with early mortality of locally advanced head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiation. Eur Arch Otorhinolaryngol 270 : 1909-1915, 2013.
- 4) Chang PH, Yeh KY, et al. : Impact of the pretreatment Glasgow prognostic score on treatment tolerance, toxicities, and survival in patients with advanced head and neck cancer undergoing concurrent chemoradiotherapy. Head and Neck 39 : 1990-1996, 2017.
- 5) Ling HH, Yeh KY, et al. : Determining Malnutrition Assessment Criteria to Predict One-Year Mortality for Locally Advanced Head and Neck Cancer Patients Undergoing Concurrent Chemoradiotherapy. Nutrients 12 : 836, 2020.
- 6) Hung CY, Hsueh SW, et al. : A prospective nutritional assessment using Mini Nutritional Assessment-short form among patients with head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy. Support Care Cancer 29 : 1509-1518, 2021.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

10

CQ
10-4

高齢口腔がん患者に治療前の栄養療法を行うべきか？

A 治療前の栄養療法（免疫栄養）は術後感染症および局所合併症の発症率の減少や入院期間の短縮に有効と考えられるが、いずれも対象を口腔がん患者や高齢者に限定した報告ではない。今後、高齢口腔がん患者を対象としたランダム化比較試験が望まれる。

推奨の強さ 弱い エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

外科領域における周術期の栄養療法として患者の防御能・免疫能を調整して治療成績の向上を期待する免疫栄養が以前より行われてきた。消化器外科領域では感染性合併症発生率の有意な低下を認める報告があり、欧州臨床栄養代謝学会（ESPEN）による外科領域における臨床栄養ガイドラインにおいてはがんの大手術を受ける栄養不良の患者には周術期（術前後）に免疫栄養素（アルギニン、 ω -3脂肪酸、リボ核酸）が強化された経腸栄養剤を投与すべきであると推奨している¹⁾。

口腔がん患者の治療前後の栄養療法に関する研究は、高齢口腔がんに限定した研究はなく、一定数の高齢者を包含し、口腔がんを含めた頭頸部がんに関するランダム化比較試験、症例対象研究、コホート研究がそれぞれ1報ずつ報告されている²⁻⁴⁾。いずれも免疫賦活剤としてインパクト[®]を術前後に投与した研究であり、アウトカムとしては合併症や入院期間が評価されていた。

唯一のランダム化比較試験としてSnydermanらは、136例の頭頸部がんを対象とした研究において、インパクトの周術期（術前・術後）の栄養補給は、標準的な栄養剤と比較して、感染性合併症の発生を有意に減少させたと報告している²⁾。また、Aeberhardらは411例の頭頸部がん、Muellerら96例の頭頸部がんを対象とした研究において、術前の免疫栄養を施行した群は、有意に入院期間の短縮や局所感染症、全身合併症の減少が得られたことを報告している^{3,4)}。

以上より治療前の栄養療法（免疫栄養）は術後感染性合併症および局所合併症の発症率の減少や入院期間の短縮に有効と考えられるが、いずれも口腔がんと高齢者を一部含んだ頭頸部がんの報告である。今後、高齢口腔がん患者を対象としたランダム化比較試験が望まれる。

● 参考文献

- 1) Weimann A, Braga M, et al. : ESPEN guideline : Clinical nutrition in surgery. Clin Nutrition 36 : 623-650, 2017.
- 2) Snyderman CH, Kachman K, et al. : Reduced postoperative infections with an immune-enhancing nutritional supplement. Laryngoscope 109 : 915-921, 1999.

- 3) Aeberhard C, Mayer C, et al. : Effect of preoperative immunonutrition on postoperative short-term outcomes of patients with head and neck squamous cell carcinoma. Head and Neck 40 : 1057-1067, 2018.
- 4) Mueller SA, Mayer C, et al. : Effect of preoperative immunonutrition on complications after salvage surgery in head and neck cancer. J Otolaryngology Head and Neck Surg 48 : 25, 2019.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

10

11

医療経済

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

- CQ11-1** 切除可能な高齢口腔がん患者に、標準治療を行うことは、医療経済上有用か？
- CQ11-2** 高齢口腔がん患者に、術前治療を行うことは医療経済上有用か？
- CQ11-3** 高齢口腔がん患者にがん薬物療法を行うことは、医療経済上有用か？
- CQ11-4** 高齢者口腔がん患者に高齢者機能評価を行うことは、医療経済上有用か？
- CQ11-5** 高齢口腔がん患者に対し、周術期口腔機能管理（口腔ケア）を行うことは、医療経済上有用か？
- CQ11-6** 高齢口腔がん患者に対し、術後早期回復（ERAS）プログラムを行うことは、医療経済上有用か？
- CQ11-7** 高齢口腔がん患者に対する在宅療養支援は、医療経済上有用か？
- CQ11-8** 高齢口腔がん患者に対する摂食嚥下リハビリテーションは、医療経済上有用か？

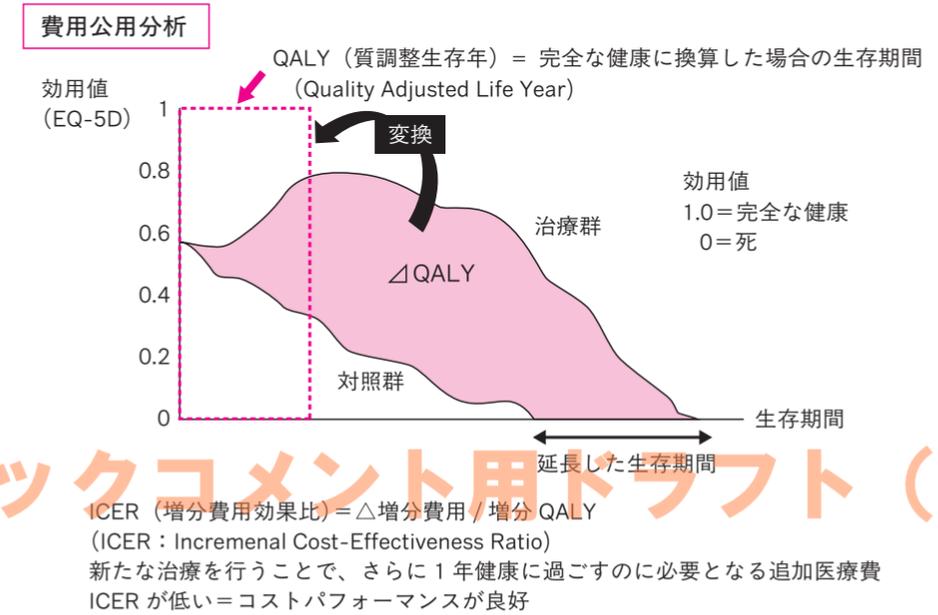
先進諸国の医療資源は、経済成長の低迷や少子化により伸び悩んでいる。一方、社会保障費は、高齢化や高額な医療技術・薬剤の出現に伴い増加している。そのため、多くの国では、公的保険医療の持続可能性が危惧され、医療の効率性が求められている。これらの国々における保険医療では、医療技術に対する費用対効果を分析し、価格に反映させるHTA（Health Technology Assessment：医療技術評価、費用対効果評価）が導入されている。なかでも、HTAを導入している最も有名な国はイギリスであり、NHS（National Health Service：国民保健サービス）という公的医療制度がある。1999年、HTAを行うNICE（The National Institute for Health and Care Excellence：国立保健医療研究所）が設立された。NICEは、医薬品や医療機器の費用対効果を評価し、効果が悪いものは保険適用外として扱われる場合もある（NHSにおいて償還されない）。米国では、多くの国民は個人または勤務先などで民間医療保険に加入している。また、65歳以上の高齢者や障害者は、連邦政府が管轄するMedicare、低所得者はMedicaidという公的医療制度に加入している。2000年から2012年のSurveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）とMedicare支払いリンクデータベースを解析したコホート研究では、個人保険加入が中心の米国でも、高齢化に伴い高齢口腔がん患者関連の公的医療費負担の増加を試算している¹⁾。日本でも、2019年から厚生労働省で指定された医薬品や医療機器に関して、HTAが行われるようになった。今後、ますます医療における効率性が求められる傾向にある。

HTAには、費用効用分析、費用効果分析、費用最小化分析、費用便益分析がある²⁾。かつて、がんや心疾患といった生命に大きな影響を及ぼす疾患のHTAには、生存年数の延長を効果指標とした費用効果分析が行われていた。しかし、生存期間だけではなくQuality of Life（QOL）を重視する現在は、費用効用分析が主流である。効用とは、消費者が財やサービスを消費することによって得ることができる主観的な満足度を示す経済用語である。費用効用分析は、効用（≒幸福度、満足度）の総和が最大化するように資源を分布させることが最善であるというBentham Jの功利主義に基づいた解析方法である。つまり、限られた医療資源（税金、財源）を、国民の満足度が最大になるように配分を図る方法である。

効用値の算出には、EQ-5D（EuroQol 5 Dimensions：https://euroqol.org/）などのインデックス型尺度（広義のQOL測定ツール）が用いられる²⁻⁶⁾。EQ-5Dは、「移動の程度」、「身の回りの管理」、「ふだんの活動」、「痛み／不快感」、「不安／ふさぎ込み」の5つのドメインから構成され、回答結果は換算表（タリフ）を用いて効用値を算出するツールである。EQ-5Dの効用値は、完全な健康=1、死亡=0と設定されている。EQ-5Dは、当初、5項目を3段階で評価（EQ-5D-3L）していたが、天井効果を示すことが多く、新たに5段階で評価するEQ-5D-5Lが開発され、日本をはじめ世界各国に適合したスコアリングアルゴリズムが開発されている³⁻⁶⁾。

費用効用分析には、生存年数と効用値が用いられる。新たな治療を行うことで得られた生存期間と効用値を、完全な健康に換算した場合の生存期間を質調整生存年（Quality Adjusted Life Year：QALY）という²⁾。新たな治療を行うことで追加される医療費をQALYで割ることにより、1年間健康に過ごすのに必要となる追加医療費を算出できる。これを増分費用効果比（Incremental Cost-Effectiveness Ratio：ICER）といい、費用対効果の評価として用いる²⁾。すなわち、ICERが低いほど、費用対効果に優れていると判断される。許容できるICER（閾値）につい

て、WHOは一人当たりの国内総生産（Gross Domestic Product：GDP）の約1～3倍、NICEは約2万～3万ポンド/QALY（抗癌剤などの場合は5万ポンド程度≒750万円）と試算している。ただし、基準値を超えたすべての医薬品や医療機器が使用できなくなるわけではない。NICEの評価委員会により、費用対効果、疾患の種類、健康以外のメリット、分析の信頼性などが考慮され、総合的に意思決定されている。日本の中央社会保険医療協議会は、概ね500万円/QALYを超えた場合、価格調整の対象になる可能性を示している。



● 参考文献

- 1) Mariotto AB, Enewold L, et al. : Medical Care Costs Associated with Cancer Survivorship in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 29 : 1304-1312, 2020.
- 2) 福田敬 : 医療経済評価手法の概要. 保健医療科学 62 : 584-589, 2013.
- 3) 池田俊也, 白岩健, 他 : 日本語版 EQ-5D-5L におけるスコアリング法の開発. 日本語版 EQ-5D-5L におけるスコアリング法の開発. 保健医療科学 64 : 47-55, 2015.
- 4) Shiroiwa T, Fukuda T, et al. : Japanese population norms for preference-based measures : EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, and SF-6D. Qual Life Res 25 : 707-719, 2016.
- 5) Aoki T, Ota Y, et al. : To what extent does the EQ-5D-3L correlate with the FACT-H&N of patients with oral cancer during the perioperative period?. Int J Clin Oncol 24 : 350-358, 2019.
- 6) Aoki T, Ota Y, et al. : Correlation of preference- and profile-based quality of life of Japanese oral cancer patients during the perioperative period measured using EQ-5D-5L and FACT-H&N. Int J Oral Maxillofac Surg 51 : 992-999, 2022.

CQ
11-1

切除可能な高齢口腔がん患者に、標準治療を行うことは、医療経済上有用か？

A 高齢者口腔がん患者においても、標準治療に従った診療を行うことは有用であると考えられる。しかし、患者の状態や治療法によって医療経済上の差が生じうることを考慮した治療選択を行うことが好ましい。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

切除可能な口腔がんの標準治療として手術や放射線治療、さらに術後の化学放射線療法が有用であることが知られている。高齢プレイル症例にも同様に治療を行うことは有用である一方、他の固形がんと同様以上の費用がかかり、医療経済的負担が大きいと報告されており、その費用対効果についての検討は行われていない¹⁾。また、2013年に米国単施設にて口腔がんの治療費用に影響する患者因子を探索した調査では、高齢であることは費用に影響を与えないと報告されている。高齢であることを理由に保存的な治療が選択された可能性もあるが、費用に影響する因子として病期や治療法、具体的には化学放射線療法の選択、頸部郭清、遊離皮弁再建の有無などが挙げられている²⁾。

手術と費用の関係についても米国や中国で複数の調査が行われたが、年齢は手術に関する費用に影響しないことが報告されている。一方で肝障害やうっ血性心不全などの併存疾患やフレイルの存在は、術後合併症、死亡率の増加、入院期間の延長に影響するといわれている^{3,4)}。さらに、フレイルはそれ自体が併存疾患に関連する因子である⁵⁾。高齢フレイル頭頸部がん患者を対象とした術後の短期転帰と医療費との関係の調査において、重篤な併存疾患や死亡率、術後合併症罹患率、入院期間、および病院関連費用の増加と関係していることが報告されている⁶⁾。これらの報告より、手術の実施においては、単に暦年齢で判断せず、併存疾患やフレイルなど総合的に評価することが必要である。加えて、高齢者への遊離皮弁再建術は、咀嚼機能の改善が認められるが、生存率には差がなく、手術時間や術後入院期間が延長することで多くの費用を要するおそれがあるため適応症例を検討すべきである⁷⁾。

一方、放射線治療領域では、従来の放射線療法以外に、IMRT（強度変調放射線療法）が用いられるようになり、正常組織への影響を最小限に抑えながら照射を行うことができるようになった。米国SEERに登録された頭頸部がん患者の支払い記録調査によると、IMRTの費用は従来の放射線治療や手術と比較して約3倍と有意に高額であったが、長期的な毒性や合併症に関する検討は不十

分である⁸⁾。

● 参考文献

- 1) Lang K, Menzin J, et al. : The Economic Cost of Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. JAMA Otolaryngology Head & Neck Surgery 130 : 1269-1275, 2004.
- 2) Tom MC, Ross RB, et al. : Clinical Factors Associated With Cost in Head and Neck Cancer : Implications for a Bundled Payment Model. Journal of Oncology Practice 15 : e560-e567, 2019.
- 3) Yang J, Wan SQ, et al. : Analysis of hospitalization costs and length of stay for oral cancer patients undergoing surgery : Evidence from Hunan, China. Oral Oncology 119 : 105363, 2021.
- 4) Goel AN, Raghavan G, et al. : Risk Factors, Causes, and Costs of Hospital Readmission After Head and Neck Cancer Surgery Reconstruction. JAMA Facial Plastic Surgery 21 : 137-145, 2019.
- 5) Nieman CL, Pitman KT, et al. : The Effect of Frailty on Short-Term Outcomes After Head and Neck Cancer Surgery. The Laryngoscope 128 : 102-110, 2018.
- 6) Gether DJ, Gourin CG : Effect of comorbidity on short-term outcomes and cost of care after head and neck cancer surgery in the elderly. Head Neck 37 : 685-693, 2015.
- 7) Fang QG, Shi S, et al. : Free flap reconstruction versus non-free flap reconstruction in treating elderly patients with advanced oral cancer. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 72 : 1420-1424, 2014.
- 8) Razfar A, Mundi J, et al. : IMRT for head and neck cancer : Cost implications. American Journal of Otolaryngology 37 : 479-483, 2016.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

CQ
11-2

高齢口腔がん患者に、術前治療を行うことは医療経済上有用か？

A 高齢口腔がん患者への術前治療について、医療経済上の意義は確立されていない。

推奨の強さ なし（明確な推奨はできない）

エビデンスの確実性 D 合意率 100%（7/7）

解説

現在まで高齢口腔がん患者への術前治療の医療経済上の意義を主要評価項目とした論文は報告されていない。術前治療の意義について、化学放射線療法は、良好な治療効果の報告は存在する¹⁻⁵⁾が、ランダム化比較試験などによる十分なエビデンスは示されていない。『口腔癌診療ガイドライン2019年版』においても「術前療法の有用性を示すエビデンスレベルの高い報告はなく、特に術前化学療法は行わないのが標準的である」とされており、高齢者においてもその位置付けは同様であると考えられる。

米国単施設にてStage0～IVBの初発口腔がん患者の治療コストに影響を与える因子を検討した報告⁶⁾がある。費用に影響を与える因子として年齢は挙げられなかったが、放射線療法、化学療法、シスプラチンの毎週投与、Grade3以上の毒性、経管栄養投与、予定外入院、1年以内のPD・転移・死亡が挙げられている。また、治療法は手術と化学放射線療法の組み合わせが最も必要コストが増加する選択肢と報告されている。

術前治療により腫瘍の縮小や再発リスクの低減が達成できれば、手術合併症や再発後治療に消費される医療資源の節約へと繋がる可能性もある。一方、術前治療に加え、副作用や支持療法に必要な医療資源も想定される。術前治療の適応については、患者の状態や治療の目的を総合的に考慮し、症例ごとに有益性を検討したうえで決定することが望ましい。

● 参考文献

- 1) Mohr C, Bohndorf W, et al. : Preoperative radiochemotherapy and radical surgery in comparison with radical surgery alone. A prospective, multicentric, randomized DÖSAK study of advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx (a 3-year follow-up) . Int J Oral Maxillofac Surg 23 : 140-8, 1994.
- 2) Kirita T, Ohgi K, et al. : Preoperative concurrent chemoradiotherapy plus radical surgery for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity : an analysis of long-term results. Oral Oncol 35 : 597-606, 1999.
- 3) Mücke T, Konen M, et al. : Low-dose preoperative chemoradiation therapy compared with surgery alone with or without postoperative radiotherapy in patients with head and neck carcinoma. Ann Surg Oncol 18 : 2739-

47, 2011.

- 4) Klug C, Berzaczy D, et al. : Preoperative chemoradiotherapy in the management of oral cancer : a review. J Craniomaxillofac Surg 36 : 75-88, 2008.
- 5) Nomura T, Murakami R, et al. : Phase II study of preoperative concurrent chemoradiation therapy with S-1 in patients with T4 oral squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 76 : 1347-52, 2010.
- 6) Tom MC, Ross RB, et al. : Clinical Factors Associated With Cost in Head and Neck Cancer : Implications for a Bundled Payment Model. Journal of Oncology Practice 15 : e560-e567, 2019.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

11

CQ
11-3

高齢口腔がん患者にがん薬物療法を行うことは、医療経済上有用か？

A

高齢の口腔がん患者に対してがん薬物療法の医療経済的評価を行った報告はなく、医療経済上の有用性は明らかではない。

推奨の強さ なし（明確な推奨はできない）

エビデンスの確実性 D 合意率 100%（7/7）

解説

頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした治療に関連する薬剤費や費用対効果を検討している報告¹⁻⁷⁾は散見されるものの、いずれも後方視的な調査であることに加え、高齢口腔がん患者のみを対象としていない報告が主である。そのため、がん薬物療法を実施すること自体の医療経済的な有用性の検証はなされていない。化学放射線療法における費用の内訳として、化学療法の薬剤費、放射線照射に関連する費用、疼痛マネジメントに関連する費用等がコストとして挙げられており¹⁾、CDDPとCetuximabを比較した場合、薬剤費等はCetuximabの方が高額であるものの、毒性に対するコストはCDDPの方が高く、両薬剤の総費用の差は縮まるという報告²⁾がある。一方、口腔がんであること自体、医療費が高額になる可能性が示唆されている³⁾。さらに、頭頸部扁平上皮癌の再発・転移症例は、予後不良であることから⁴⁾、高齢口腔がん患者に対するがん薬物療法により得られるメリットと医療費の関連性を検証していく必要がある。

参考文献

- 1) Brentani A, de Castro G, et al. : Cost-effectiveness analysis of cisplatin-based chemoradiation to treat patients with unresectable, nonmetastatic head and neck cancer in Brazil. *Head Neck* 33 : 1199-1205, 2011.
- 2) Caroline B, Sundus Y, et al. : Cost analysis of cetuximab (Erbix) plus radiotherapy (ERT) versus concomitant cisplatin plus radiotherapy (CRT) within an NHS oncology unit (single institution) : a pilot study. *British journal of radiology* 89 : 20160105, 2016.
- 3) Fisher MD, Fernandes AW, et al. : Patient Characteristics and Costs in Recurrent or Refractory Head and Neck Cancer : Retrospective Analysis of a Community Oncology Database. *Clinical Therapeutics* 40 : 562-573, 2018.
- 4) Lafuma A, Cotté FE, et al. : Economic burden of chemotherapy-treated recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in France : real-world data from the permanent sample of national health insurance beneficiaries. *Journal of Medical Economics* 22 : 698-705, 2019.
- 5) Amarasinghe H, Jayasinghe RD, et al. : Economic burden of managing oral cancer patients in Sri Lanka : a cross-sectional hospital-based costing study. *BMJ Open* 9 : e027661, 2019.
- 6) van der Linden N, Buter J, et al. : Treatments and costs for recurrent and/or metastatic squamous cell

carcinoma of the head and neck in the Netherlands. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 273 : 455-464, 2016.

- 7) Saraswathula A, Chen MM, et al. : Assessing Care Value for Older Patients Receiving Radiotherapy With or Without Cisplatin or Cetuximab for Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 145 : 1160-1167, 2019.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

11

CQ
11-4

高齢者口腔がん患者に高齢者機能評価を行うことは、医療経済上有用か？

A 高齢者口腔がん患者に対して高齢者機能評価を行うことで、適切な治療の選択や、予後予測につながる可能性がある。

しかし、高齢者口腔がん患者に対する高齢者機能評価が、医療経済上有用であるかは明らかでない。そのため、高齢者口腔がん患者に対して、G8などにより、簡易的にスクリーニングツールを行い、必要に応じて詳細に評価する。

さらに、施設ごとの状況に応じて高齢者機能評価を実施することを提案する。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 D 合意率 100% (7/7)

「高齢者口腔がん患者の治療における医療経済上の有用性の判断には、患者の治療に対する共同意思決定支援、ならびに治療の選好をもって評価されることが望ましい。一方、医療経済評価は、費用効用分析の結果に基づく判断が軸になっていることから、特にQALYデータが圧倒的に不足している本邦において、エビデンスの確実性を非常に弱い結果としている。」

解説

高齢者機能評価（geriatric assessment）は、患者の身体的、精神的、社会的機能を、多面的かつ客観的に評価し、適切な医療を行うためのツールである。高齢がん患者は多様な背景があるため、高齢者機能評価を行うことが推奨されている¹⁾。

高齢者頭頸部がん患者における術後転帰について、老年医学的評価（GA）により、合併症併発、入院期間の延長が関連するという報告が散見される²⁻⁵⁾。

一方、頭頸部がんフレイル患者に対する外科・非外科的治療の予後比較研究⁶⁾ および高齢者頭頸部がん患者の機能と栄養は、老年医学的評価を基にした介入によって改善が見られなかったという報告⁷⁾があるが、実臨床における検証を要する。

また、高齢者頭頸部がん患者の術後短期アウトカムにおいて高齢者は併存疾患があると医療費増加に関連するという報告³⁾や質調整生存年（QALY）の算出に係る健康関連QOL報告^{8,9)}はわずかであった。

本委員会による文献検索では、口腔がん患者に対する高齢者機能評価が医療経済上有用であるという直接的な報告はなかった（文献検索結果参照）。今後、医療経済上の有用性検証に向けて、高齢者機能評価が必要な患者の選定をG8^{10,11)}を用いて行い、高齢者口腔がん患者の詳細な評価が必要な患者を選定し、施設ごとの状況に応じて高齢者機能評価を行うことを提案する。

● 参考文献

- 1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Older Adult Oncology (Older_Adult_Oncology.pdf), NCCN Guidelines Version 2.2017.
- 2) Bras L, de Vries J, et al. : Frailty and restrictions in geriatric domains are associated with surgical complications but not with radiation-induced acute toxicity in head and neck cancer patients : A prospective study. Oral Oncol 118 : 105329, 2021.
- 3) Gether DJ, Gourin CG : Effect of comorbidity on short-term outcomes and cost of care after head and neck cancer surgery in the elderly. Head Neck 37 : 685-93, 2015.
- 4) Raab G, Restifo D, et al. : Outcomes following head and neck cancer surgery among older adults as determined by an electronic geriatric assessment. J Geriatr Oncol 13 : 228-233, 2022.
- 5) Han SH, Cho D, et al. : Use of the comprehensive geriatric assessment for the prediction of postoperative complications in elderly patients with head and neck cancer. Head Neck 44 : 672-680, 2022.
- 6) Mady LJ, Baddour K, et al. : The impact of frailty on mortality in non-surgical head and neck cancer treatment : Shifting the clinical paradigm. Oral Oncology 126 : 105766, 2022.
- 7) Paillaud E, Brugel L, et al. : Effectiveness of Geriatric Assessment-Driven Interventions on Survival and Functional and Nutritional Status in Older Patients with Head and Neck Cancer : A Randomized Controlled Trial (EGeSOR). Cancers (Basel) 14 : 3290, 2022.
- 8) Aoki T, Ota Y, et al. : To what extent does the EQ-5D-3L correlate with the FACT-H&N of patients with oral cancer during the perioperative period?. Int J Clin Oncol 24 : 350-358, 2019.
- 9) de Vries J, Bras L, et al. : Association of Deficits Identified by Geriatric Assessment With Deterioration of Health-Related Quality of Life in Patients Treated for Head and Neck Cancer. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 147 : 1089-1099, 2021.
- 10) Bellera CA, Rainfray M, et al. : Screening older cancer patients : first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann Oncol 23 : 2166-2172, 2012.
- 11) 日本語訳版：日本臨床腫瘍研究グループ高齢者研究委員会 G8 Screening Tool. http://www.jcog.jp/basic/org/committee/A_040_gsc_20170530.pdf.

CQ
11-5

高齢口腔がん患者に対し、周術期口腔機能管理（口腔ケア）を行うことは、医療経済上有用か？

A 高齢口腔がん患者に対する周術期口腔機能管理（口腔ケア）の医療経済的有用性を示した報告はない。しかし、周術期口腔機能管理により、術後肺炎は有意に減少し、費用対効果は良好であったと報告されている。また、口腔がん患者、頭頸部がん患者に対する周術期口腔機能管理の介入は、入院期間、抗菌薬の投与期間が有意に短縮し、医療経済的有用性が示唆される。そのため、高齢口腔がん患者に対する周術期口腔機能管理は、医療経済上有用である可能性がある。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

高齢者の特徴として、身体機能の低下、認知機能の低下、併存疾患の存在、生活機能の低下、経済的問題、社会・家族関係の変化があげられ¹⁾、高齢がん患者に対しては、これらに配慮した治療が求められている。高齢口腔がん患者の身体的機能において特に重要視されるもののひとつに、摂食嚥下機能があげられる。摂食嚥下機能低下は、誤嚥性肺炎や栄養状態の低下を惹起し、生命維持、生活機能低下、社会活動性の低下に繋がることが多い。これに対し、高齢者への積極的な口腔ケアは、誤嚥性肺炎の抑制に寄与するという報告が示されている²⁾。食道がん患者に対しても、口腔ケアが術後の誤嚥性肺炎を抑制することが明らかとなり³⁾、現在まで、その有用性を示す多くの臨床研究が行われている。

これらを背景として、2012年の健康保険診療報酬改訂において、全身麻酔手術患者や放射線・化学療法を受ける患者に対して、誤嚥性肺炎の予防や術後合併症・有害事象の予防・軽減を目的に、周術期口腔機能管理料が新設された。さらに多職種連携、医科歯科連携が進み、現在は、合併症の抑制のみならず、栄養状態の維持・改善、Quality of Life (QOL) の向上など質の高い医療の提供を目標とした支持療法のひとつに位置付けられている。厚生労働省のレセプト情報・特定健診等情報データベースを用いて、周術期口腔機能管理の有用性について解析した報告がある⁴⁾。がん患者（頭頸部、食道、胃、大腸、肺、肝臓）において、歯科医師による術前口腔ケアを受けた群は、術後肺炎および術後30日以内の死亡率は有意に低いことが明らかにされている⁴⁾。ただし、発症部位による層別解析では、胃がんと大腸がんで有用性が示されたが、頭頸部がん患者では有意な結果は認められていない。一方、米国National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の頭頸部がんガイドラインでは、頭頸部がんは摂食嚥下機能に大きな影響を及ぼす疾患のため、支持療

法として歯科的評価・処置を行うことを推奨している⁵⁾。

現在、周術期口腔機能管理（口腔ケア）は広く行われているが、医療経済的有用性を示した報告は少ない。周術期口腔機能管理を行っている医療機関の診療報酬請求データを用いて、口腔ケアの術後肺炎抑制効果と、その費用対効果を解析した報告がある⁶⁾。周術期口腔機能管理料の健康保険導入前と導入後を比較したところ、導入後に術後肺炎は有意に減少をしていた。また、周術期口腔機能管理に要する費用は、術後肺炎の抑制により減少した医療費よりはるかに少なく、費用対効果は良好であると考察している。

口腔がん患者を対象に周術期口腔機能管理の介入効果を後ろ向き解析したところ、入院期間、抗菌薬の投与期間、および術後の経口摂取再開までの期間が有意に短縮していたと報告されている⁷⁾。層別解析では、下顎歯肉がんは在院日数、抗菌薬投薬期間、経口摂取再開までの期間、舌がんでは抗菌薬投薬期間が有意に短縮していた。この報告は、口腔ケアの費用対効果を検討していないが、在院日数の短縮や抗菌薬使用量の抑制により、間接的に医療費削減に繋がっている可能性を指摘している。また、頭頸部がん患者を対象とし、放射線治療、化学放射線治療に継発した口腔粘膜炎に対する口腔ケア介入効果を検討した報告がある⁸⁾。この検討では、放射線治療を受けた頭頸部がん患者のほとんどに口腔粘膜炎が発生し、激しい痛み、著しい体重減少、入院期間の延長、救急外来受診回数の増加、およびコスト増加に関係していたことを示している。

現在、口腔がん患者に対する周術期口腔機能管理の有用性を示した報告は認められるが、医療経済的有用性を明らかにした報告はない。また、高齢口腔がん患者に対する医療経済的有用性も不明である。日本は、世界で最も積極的に周術期口腔機能管理を行っている国のひとつであり、今後、高齢口腔がん患者に注目した研究が行われてゆくことが期待される。

上記に示した海外の報告は、本邦とは異なった医療保険制度により検討されているため、解釈には十分注意が必要である。

● 参考文献

- 1) 「高齢者がん診療ガイドライン策定とその普及のための研究」研究班 高齢者がん診療ガイドライン作成委員会. 高齢者がん診療ガイドライン 2022年版. 2022. http://www.chotsg.com/saekigroup/goggles_cpg_2022.pdf
- 2) Yoneyama T, Yoshida M, et al. : Oral care and pneumonia. Oral Care Working Group. Lancet 354 : 515, 1999.
- 3) Akutsu Y, Matsubara H, et al. : Pre-operative dental brushing can reduce the risk of postoperative pneumonia in esophageal cancer patients. Surgery 147 : 497-502, 2010.
- 4) Ishimaru M, Matsui H, et al. : Preoperative oral care and effect on postoperative complications after major cancer surgery. Br J Surg 105 : 1688-1696, 2018.
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Head and Neck Cancers version 1.2019-March 6, 2019. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (2019.4.7)
- 6) Sekiya H, Kurasawa Y, et al. : Cost-Effectiveness Analysis of Perioperative Oral Management after Cancer Surgery and an Examination of the Reduction in Medical Costs Thereafter : A Multicenter Study. Int J Environ Res Public Health 18 : 7453, 2021.
- 7) Uruno H, Higo M, et al. : Evaluation of the effectiveness of perioperative oral care in patients with oral cancer. Oral Science in Japan 2015 : 93-96, 2015.
- 8) Elting LS, Cooksley CD, et al. : Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68 : 1110-1120, 2007.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

CQ
11-6

高齢口腔がん患者に対し、術後早期回復（ERAS）プログラムを行うことは、医療経済上有用か？

A ERASを行うことで入院期間の短縮や安全性の向上につながる可能性があるため、高齢口腔がん患者に対し、医療経済上の有用性が示唆される。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

口腔がん手術は侵襲が大きく、術後は咀嚼や嚥下、構音などの機能に影響を及ぼす可能性がある。術後早期回復（ERAS）プログラムとは、術後の回復を促進するために周術期管理に関するエビデンスをまとめたプログラムであり、現在はERAS societyにより様々な手術に対するERASのガイドラインが公開されている¹⁾。Ljungqvistらのレビューでは、ERASプログラムにより、入院期間が30%から50%短縮され、合併症や再入院も減少し、コストが削減されたと報告されている²⁾。これは結腸直腸がんを対象とした報告であるが、他の多くの外科領域（肝臓、膵臓、胃、食道、胸部、泌尿器、婦人科領域、整形外科領域など）においてもERASプログラムの改良により良好なアウトカムが得られていると述べている。しかし、頭頸部領域における報告は含まれておらず、今後の研究により同様な報告が期待される。

頭頸部領域では、国内の単施設研究において、遊離皮弁再建術を伴う頭頸部がん手術を受けた患者に対し、術前にデキサメタゾン投与を含むERASを施行した患者で早期離床率、早期の経腸栄養、疼痛管理、患者満足度について良好な結果が得られていた。また、デキサメタゾン非投与群と比較し、血行動態の安定性や炎症反応の減少が示されたと報告されている^{3,4)}。海外では2017年に頭頸部がん手術におけるERASに関するConsensus reviewが報告され、周術期の栄養管理や術後の悪心・嘔吐（PONV）対策の重要性など17項目における周術期管理の推奨事項が発表された。これらの推奨事項は、大規模な頭頸部がん手術患者に提供されるケアの質、安全性、および費用にも影響を与える可能性があるが、患者背景や術式にバラツキがあり、臨床的評価については、同じ母集団においてさらなる研究が求められると結論付けている⁵⁾。

以上より頭頸部がん患者に対しERASを行うことで術後の良好なアウトカムにつながる可能性が示唆され、入院期間短縮による医療費の削減が期待されるが、ERASプログラムに関わる全体の費用を鑑みた費用対効果は検証されていない。さらに高齢口腔がん患者を対象とした報告は、本調査では検索されず、脆弱な高齢者に対しては、患者状態や経済状況に十分配慮しながら、治療選択をすることが要求される。

参考文献

- 1) ERAS® Society Guidelines
<https://erassociety.org/guidelines/> (2023/4/6 閲覧)
- 2) Ljungqvist O, Scott M, et al. : Enhanced Recovery After Surgery : a review. JAMA Surg 152 : 292-298, 2017.
- 3) Imai T, Kurosawa K, et al. : Enhanced Recovery After Surgery program with dexamethasone administration for major head and neck surgery with free tissue transfer reconstruction : initial institutional experience. Acta Oto-Laryngologica 138 : 664-669, 2018.
- 4) Imai T, Kurosawa K, et al. Enhanced recovery after surgery program involving preoperative dexamethasone administration for head and neck surgery with free tissue transfer reconstruction : Single-center prospective observational study. Surgical Oncology 34 : 197-205, 2020.
- 5) Dort JC, Farwell DG, et al. : Optimal Perioperative Care in Major Head and Neck Cancer Surgery With Free Flap Reconstruction : A Consensus Review and Recommendations From the Enhanced Recovery After Surgery Society. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 143 : 292-303, 2017.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

11

CQ
11-7

高齢口腔がん患者に対する在宅療養支援は、医療経済上有用か？

A 高齢者口腔がん患者に対して在宅療養支援を行うことで、介護者やその家族の経済的・心理的負担を軽減できる可能性がある。しかし、高齢者口腔がん患者に対する在宅療養支援が、医療経済上有用であるかは明らかでない。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 D 合意率 100% (7/7)

「高齢者口腔がん患者の治療における医療経済上の有用性の判断には、患者の治療に対する共同意思決定支援、ならびに治療の選好をもって評価されることが望ましい。一方、医療経済評価は、費用対効果分析の結果に基づく判断が軸になっていることから、特にQALYデータが圧倒的に不足している本邦において、エビデンスの確実性を非常に弱い結果としている。」

解説

本邦の死亡原因第一位である悪性新生物の約7割以上が65歳以上の高齢者である¹⁾。これまで、医療機関における死亡が主であったが、近年では医療機関以外の場所における死亡が増加傾向にある²⁾。昨今、がんに対する医療提供体制が見直され、がん治療開始時より緩和医療を受けることができ、入院治療、外来治療、在宅治療に機能分化し、医療資源の効率的利用に向けた医療体制になってきた³⁾。2016年度の診療報酬改定より、がん患者の口腔ケアの重要性、在宅領域に関わる制度改定実施され「外来がん患者在宅連携指導料」等が新設されるなど、質の高い医療体制と機能強化の地盤整備が整いつつある⁴⁾。

頭頸部がん患者は他がん患者と比べ、その解剖学的・生理的特性から退院後も継続して医療や介護を要することが多く、入院早期から退院支援を積極的に実施することが望ましい⁵⁻⁷⁾。

一方、頭頸部がん治療に係る嚥下・栄養管理が有用である報告が散見されるが^{8,9)}、普遍的な在宅支援に繋がるエビデンスは乏しく、また、医療経済評価はほとんど実施されていないのが現状である。

本邦の診療報酬においては「在宅患者訪問診療料」、「在宅時医学総合管理料」、「在宅がん医療総合診療料」などがあることから、自治体や介護施設との連携強化を図り、質の高い地域包括ケアの推進が望ましい。同時に、在宅療養支援が医療経済評価において有用であるかを検証する必要がある。

参考文献

- 1) 公益財団法人長寿科学振興財団 高齢者がんの統計 <https://www.tyoju.or.jp/net/topics/tokushu/koureishagann/gann-toukei.html>.
- 2) 厚生労働省 看取り 参考資料 <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000156003.pdf>.
- 3) 厚生労働省 緩和ケアの提供体制 <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000533486.pdf>.
- 4) 厚生労働省 個別改訂項目について <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000601838.pdf>.
- 5) 中平光彦：【ここが知りたい！高齢化時代の頭頸部がん診療】退院支援. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 89：624-631, 2017.
- 6) 野口忠秀, 森良：当科における高齢者の口腔がん治療後の地域医療連携・地域包括ケアについて. 北医療大デンタルレビュー 46：6-10, 2016.
- 7) Balfe M, Butow P, et al. : The financial impact of head and neck cancer caregiving : a qualitative study 25 : 1441-1447, 2016.
- 8) Collins A, Burns CL, et al. : Home-based telehealth service for swallowing and nutritional management following head and neck cancer treatment. J Telemed Telecare 23 : 866-872, 2017.
- 9) Findlay M, Rankin NM, et al. : Best Evidence to Best Practice : Implementing an Innovative Model of Nutrition Care for Patients with Head and Neck Cancer Improves Outcomes 12 : 1465, 2020.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト（初校）

11

CQ
11-8

高齢口腔がん患者に対する摂食嚥下リハビリテーションは、医療経済上有用か？

A

高齢者口腔がん患者に対する摂食嚥下リハビリテーションに関して、医療経済上有用である可能性がある。

推奨の強さ 弱く推奨する エビデンスの確実性 C 合意率 100% (7/7)

解説

本CQに対するスクリーニングでは、高齢頭頸部がん患者を対象とした、摂食嚥下リハビリテーションの医療経済効果に関する研究は確認できず、有用性は明らかではなかった。また、対象患者から高齢者のみを抽出し得た研究も確認できなかった。

対象患者が高齢者に限定されていないものの、化学放射線療法を受けた頭頸部がん患者に対する、予防運動プログラムの医療経済効果を検証するRCTでは、予防プログラムは、治療終了時の経管栄養依存度を低下させ (25% vs. 3%)、入院日数を短縮させる (4.5 vs. 3.2日) と報告されている¹⁾。また、同研究では、総医療費は高い傾向にあるが (€41,986 vs. €42,271)、質調整生存年数 (QALY) は0.68 vs. 0.77で、QALY あたりのコストに基づく費用対効果が高く (確率は83%)、感度分析においても、1QALYの支払い意思額€45,906を大きく下回る増分費用対効果比 (ICER) を示したと報告している¹⁾。

一方、手術療法に対する摂食嚥下リハビリテーション介入の医療経済効果を検討した報告はなく、代替アウトカムとして、退院日やADLを評価した研究が散見される²⁻³⁾。舌部分切除後の患者を対象とした摂食嚥下リハビリテーション介入群では、比較的早期に経口摂取が可能となるため、経管栄養期間と入院期間に相関があると報告されている²⁾。

また、遊離皮弁再建と原発腫瘍切除を同時に受けた患者を対象とした、術後の早期集中リハビリテーションプログラムは、在院日数を短縮させ (34.4日 vs. 22.8日)、ADL指標の1つであるBarthel Index (BI) をより改善する (36.0pt vs. 103.6pt) との報告がある³⁾。さらに、手術療法直後から術後放射線治療が落ち着くまでの期間に行う嚥下リハビリテーションは、舌や顎運動といった一部の摂食嚥下機能やQOLを改善するとの報告もある⁴⁾。

治療から少なくとも1年経過した患者に対する嚥下リハビリテーションは、嚥下障害、構音障害、医療費のいずれも改善しなかったとの報告があり⁵⁾、総じて早期のリハビリ介入で良好な改善が見られているが、高齢者に限定した場合の効果については明らかではない。

参考文献

- 1) Retèl VP, van der Molen L, et al. : A cost-effectiveness analysis of a preventive exercise program for patients with advanced head and neck cancer treated with concomitant chemo-radiotherapy. BMC Cancer 11 : 475, 2011.
- 2) Ohkubo M, Sugiyama T, et al. : Swallowing Rehabilitation Affects Period of Hospitalization after Surgery for Tongue Cancer. Bull Tokyo Dent Coll 58 : 19-26, 2017.
- 3) Bschorer M, Schneider D, et al. : Early intensive rehabilitation after oral cancer treatment. J Craniomaxillofac Surg 46 : 1019-1026, 2018.
- 4) 小野二美, 上月正博, 他 : 頸部癌治療後の摂食嚥下リハビリテーションが摂食嚥下機能と QOL に及ぼす効果. 頭頸部癌 36 : 111-118, 2010.
- 5) Waters TM, Logemann JA, et al. : Beyond efficacy and effectiveness : conducting economic analyses during clinical trials. Dysphagia 19 : 109-119, 2004.

『高齢者口腔がん治療ガイドライン』パブリックコメント用ドラフト (初校)

11