

笹川保健財団 研究助成
助成番号：2021A-011

(西暦) 2022年 3月 5日

公益財団法人 笹川保健財団
会長 喜多悦子 殿

2021年度笹川保健財団研究助成 研究報告書

標記について、下記の通り研究報告書を添付し提出いたします。

記

研究課題

緩和ケア患者における口腔の健康状態が予後と QOL に及ぼす影響:時間依存性
ROC 曲線法と機械学習を用いて

所属機関・職名 独立行政法人 国立病院機構 京都医療センター・ 歯科医師

氏名 下郷 麻衣子

I 研究の目的

がん患者の口腔ケアは、全てのステージで必要といわれているものの、緩和ケア患者に対する有効性は不十分である。看護師や介護士の経験に基づいて行われている場合が多く、エビデンスのある情報が少ない。終末期がん患者に特化した口腔評価ツールは無く¹、各施設でオリジナルの方法で評価され、口腔ケアが行われている。

これまでに、終末期がん患者の口腔を診察することで、その時の患者の全身状態を推し量ることができ、口腔乾燥の客観的評価では、短期的な予後（7日以内）を予測できる²と分かっている。しかし、その方法では、7日以内の予後予測と限定的であり、14日や21日、28日等の予後予測はできていない。また、測定方法も特殊な機器を要し、培養検査や専門的診断法を含んで検証されたため、限られた環境や職種にしかできない方法であった。

緩和ケア以外の領域（特に高齢者）で世界的にも広く用いられている口腔評価ツール Oral Health Assessment Tool（OHAT）³がある。信頼性と妥当性は検証済みである。OHATは、唇、舌、歯肉・粘膜、唾液、残存歯、義歯、口腔清潔および歯痛を含む8つの項目から構成され、各項目は3つのグレード(健全、やや不良、病的)に分け、0, 1, 2とスコア化し、8つの項目の合計スコアを、0(正常)～16(異常)点で表される。看護師や介護士などでも評価可能なツールである。

本研究では、OHATを用いて、末期がん患者の口腔の問題を歯科の専門家が客観的に評価し、生命予後やQOLに及ぼす影響を時間依存性ROC曲線法⁴と機械学習などによる統計手法を用いて検証することである。

本研究で、看護師や介護士でも簡単に評価できる方法で口腔の問題を適切に評価できる事が証明されれば、汎用化につながる。終末期がん患者の口腔評価方法、口腔の問題と生命予後、QOLとの関連性が明らかになれば、学会のガイドラインへ収載され、口腔アセスメントや専門的な口腔ケアが標準化される。

1. AN D. Oral care. *Oxford text palliat care 5th*:448-456.
2. Shimosato M, Sakane N. Oral dryness and moisture degree at the lingual but not buccal mucosa predict prognosis in end-of-life cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2021;29(11):6289-6296.
3. Chalmers J, King P, Spencer A, Wright F, Carter K. The Oral Health Assessment Tool — Validity and reliability. *Australian Dental Journal*. 2005;50(3):191-199.
4. Blanche P, Dartigues JF, Jacqmin-Gadda H. Estimating and comparing time-dependent areas under receiver operating characteristic curves for censored event times with competing risks. *Stat Med*. 2013;32(30):5381-5397.

II 研究の内容・実施経過

研究デザイン：後ろ向き観察研究

(1) 対象者

国立病院機構熊本医療センターに入院し、がんの診断があり、緩和ケアチーム介入することに同意した患者。

除外基準：以下のいずれかに該当する患者は本研究に組み入れないこととした。

1. 化学療法を継続中の患者
2. 重度の精神障害を持つ患者

(2) 期間

2017年4月1日から2020年3月31日（3年間）

(3) サンプルサイズ

easyROC を用いて推定。194 人の参加者のサンプルでは、80%のパワーと 1:1 の割り当て比で 0.60 の AUC の推定が可能になると推定し、若干の脱落を見込み 200 人とした。

(4) 調査項目

電子カルテよりデータ収集

全身的な調査項目：

性別、年齢、死亡までの日数、死亡場所、がんの部位、食欲、経口摂取の有無、PS、食事摂取量（0-10 割）、飲酒、喫煙歴

口腔に関する調査項目（緩和ケアチーム介入後に歯科医がカルテ記載した初回の内容）

OHAT、口腔検査（残存歯数、義歯の有無、咬合状態、1 日の歯磨き回数）、口渇の主観評価、口腔カンジダ症検査

口腔 Candida 検査は、口腔粘膜を拭い、BD BBL 培養スワブプラスを用いて同定した結果を用いる。口渇は、患者に、「口は通常乾燥していると感じますか？」と質問し、「はい」・「いいえ」で答えた結果を用いる。咬合状態はアイヒナー分類を用い、3 つにカテゴリー化⁵する。

(5) 統計解析

連続変数は平均(標準偏差)または中央値(25%、75%)で、カテゴリ変数は絶対値と%で表す。分類された変数を Fisher の正確検定で比較。相関は Sperman の順位相関係数を用いて評価し、死亡率に対する曲線下の最適領域(AUC)は、時間依存 ROC を用いて同定した。最適なカットオフ値で、2 群に分け、全生存期間を、Kaplan-Meier 法を用いて解析し、さらに多変量解析による調整した cox 比例ハザードモデルを用いてリスク因子を解析した。

(6) 倫理的配慮

本研究は、熊本医療センター倫理委員会の承認（No.874）を受け、STARD ガイドラインに準拠して実施した。

5. Saksono P, Hijryana M, Walls A, Kusdhany L, Indrasari M, Ariani N. Relationships Between Tooth Loss and Masticatory Performance, Nutrition Intake, and Nutritional Status in the Elderly. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*. 2019;19(1):1-8.

Ⅲ 研究の成果

研究対象者

176人の患者(年齢の中央値は69 [32-89] 歳、女性45.5%、消化器系の癌が70.5%)を解析した。化学療法を継続中の24名と重度の精神障害を持つ3名が除外した。(図.1)患者背景を表1に示す。

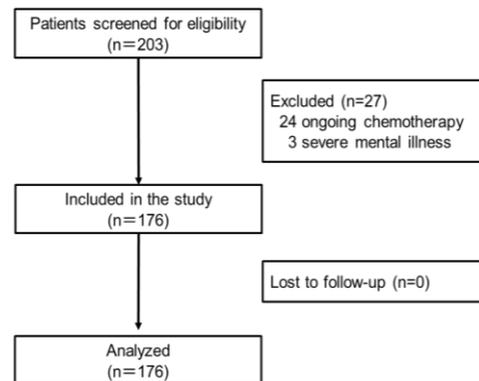


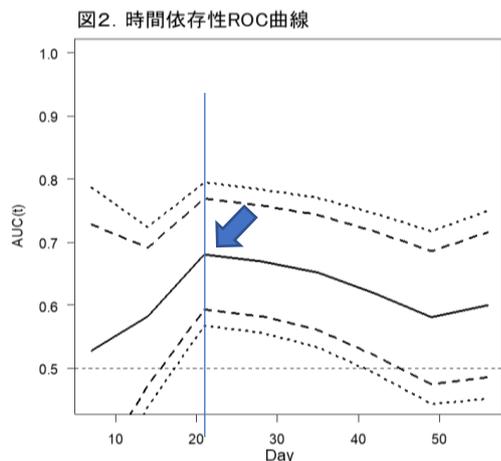
図1. STROBE flow diagram

表1. 研究対象者の臨床的特徴

Variables	21-day mortality			P value
	All (n=176)	≤21 days (n=54)	>21 days (n=122)	
Age, years	69 [32-89]	71 [40-89]	69 [32-88]	0.16
Female, %	45.5	50.0	43.4	0.51
Drinking history, %	29.0	27.8	29.5	0.86
Smoking history, %	40.9	37.0	42.6	0.51
PS, %				
≤3	63.6	48.1	70.5	0.01
4	36.4	51.9	29.5	
Cancer site, %				
Gastrointestinal	70.5	61.1	74.6	0.08
Others	29.5	38.9	25.4	
Diet amount, %				
<30%	39.8	57.4	32.0	<0.01
≥30%	60.2	42.6	68.0	
OHAT score	5.1±2.7	5.9±2.7	4.7±2.7	0.01
OHAT items, 0/1/2, %				
Lips	33.0/ 59.7/ 7.4	25.9/ 57.4/ 16.7	36.1/ 60.7/ 3.3	0.01
Tongue	16.5/ 72.7/ 10.8	5.6/ 81.5/ 13.0	21.3/ 68.9/ 9.8	0.02
Gums and tissues	56.8/ 35.2/ 8	51.9/ 42.6/ 5.6	59.0/ 32.0/ 9.0	0.37
Saliva	13.6/ 54.5/ 31.8	7.4/ 50.0/ 42.6	16.4/ 56.6/ 27.0	0.07
Natural teeth	63.1/ 27.3/ 9.7	64.8/ 20.4/ 14.8	62.3/ 30.3/ 7.4	0.18
Dentures	89.2/ 5.1/ 5.7	94.4/ 1.9/ 3.7	86.9/ 6.6/ 6.6	0.41
Oral cleanliness	34.7/ 44.9/ 20.5	20.4/ 50.0/ 29.6	41.0/ 42.6/ 16.4	0.01
Dental pain	83.5/ 10.8/ 5.7	77.8/ 13.0/ 9.3	86.1/ 9.8/ 4.1	0.26
Eichner Index, %				
A1	31.8	37.0	29.5	0.60
A2-B2	30.7	27.8	32.0	
B3-C3	37.5	35.2	38.5	
Number of teeth	22 [0-32]	21.5 [0-30]	22 [0-32]	0.58
Brushing, per day, %				
≤1 times	50.0	71.1	41.1	<0.01
>1 times	50.0	28.9	58.9	

中央値 [範囲]、平均値±標準偏差

時間依存性 ROC と予測値



全生存期間の中央値は 24 日 [12、46] であった。
 時間依存の ROC 曲線では、7、14、21、28、35、42、
 49、56 日の生存予測値はそれぞれ 0.528、0.582、
0.681、0.670、0.652、0.619、0.581、0.601 であり、
 OHAT の予測能は **21 日** が最も高かった。(図. 2、
 矢印および表 2)

OHAT の総スコアの最適なカットオフ値は 6 だった。

表2. 各日における死亡率予測のためのAUC、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率

Mortality	AUC	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
7-day	0.528	41.7	70.3	9.7	94.0
14-day	0.582	42.3	74.0	32.4	81.3
21-day	0.681	42.2	80.0	53.3	71.8
28-day	0.670	41.2	80.3	57.7	67.6
35-day	0.652	39.7	81.5	63.7	62.4
42-day	0.619	33.8	81.6	68.1	51.5
49-day	0.581	31.2	79.5	69.7	43.3
56-day	0.601	33.0	82.8	81.4	35.0

OHAT の各項目と他の変数との相関関係

OHAT 総スコアは PS と相関した。OHAT の各項目では、年齢と PS に相関する項目に分かれた。義歯、口腔清掃、歯痛は年齢と、唇、舌、歯肉・組織、唾液、口腔清掃状態は PS と相関した (表 3)。

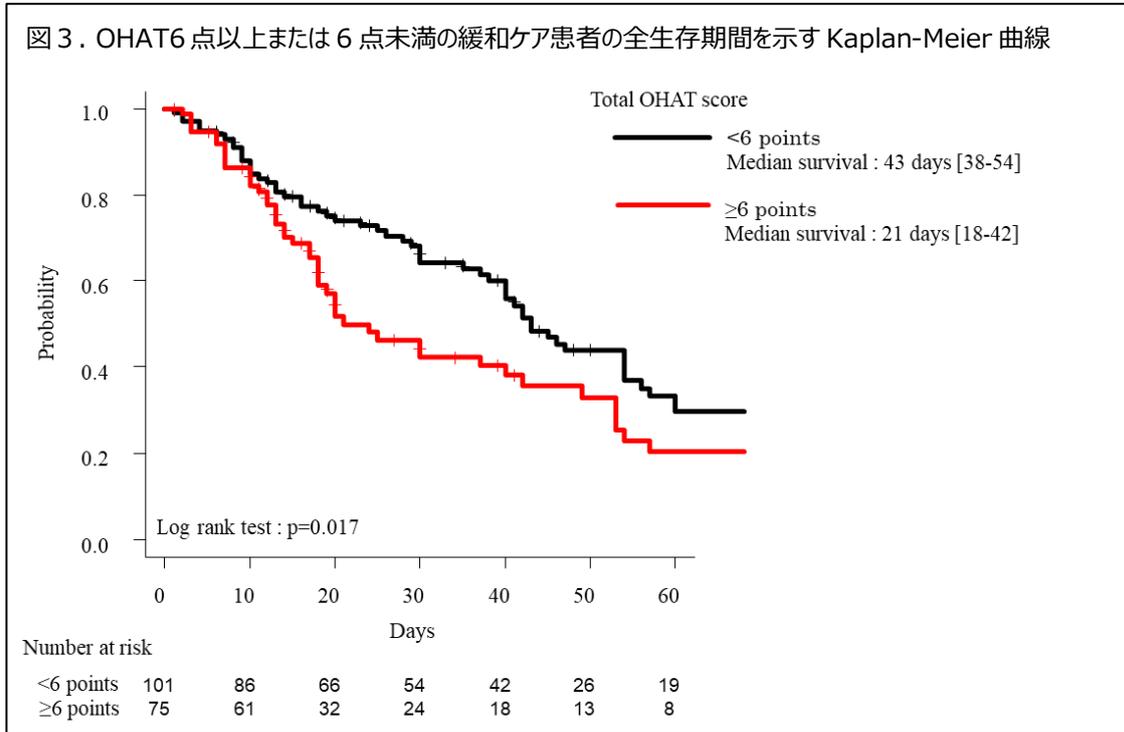
表3. OHATの合計値および各項目と他の変数との相関関係

Variables	Total OHAT	Lips	Tongue	Gums and tissues	Saliva	Natural teeth	Dentures	Oral cleanliness	Dental pain
Age	0.15*	0.12	0.09	0.08	0.02	0.04	0.22*	0.15*	0.17*
PS	0.43*	0.45*	0.26*	0.19	0.32*	0.01	0.10	0.36*	0.10
Dietary intake	-0.19*	-0.24*	-0.17*	-0.09	-0.20*	-0.02	0.07	-0.09	-0.08
Number of teeth	-0.04	0.04	0.16*	-0.02	-0.01	-0.04	-0.28*	-0.11	-0.02
Eichner index	0.01	-0.04	-0.19*	-0.19*	-0.02	-0.02	0.01	0.08	0.02
OHAT item									
Lips	0.55*	-	-	-	-	-	-	-	-
Tongue	0.50*	0.26*	-	-	-	-	-	-	-
Gums and tissues	0.59*	0.23*	0.19*	-	-	-	-	-	-
Saliva	0.58*	0.35*	0.23*	0.27*	-	-	-	-	-
Natural teeth	0.51*	0.12	0.08	0.34*	0.12	-	-	-	-
Dentures	0.31*	0.06	-0.04	0.09	0.10	0.19*	-	-	-
Oral cleanliness	0.66*	0.26*	0.39*	0.23*	0.29*	0.33*	0.12	-	-
Dental pain	0.39*	0.15*	0.11	0.23*	0.18*	0.19*	0.19*	0.08	-

* $P < 0.05$

全生存期間と調整ハザード比

Kaplan-Meier 法を用いた場合、全生存期間の中央値は、OHAT の総スコアが 6 以上（口腔状態不良）のグループの方が 6 未満（口腔状態良好）のグループよりも有意に短かった（21 日 vs 43 日、Log rank test=5.7、 $P=0.017$ ）（図 3）。



生命予後に影響を与える因子については年齢と PS 調整ハザード比（HR）を算出した。調整 HR では、口唇と舌の 2 項目がスコア 2 の場合、死亡リスク上昇の独立した因子であった。それぞれ、 $HR=1.91$ 、95%信頼区間：1.19-3.05、 $p<0.05$ 、 $HR=1.48$ 、95%信頼区間：1.00-2.20、 $p<0.05$ ）（表 4）。

表 4. 各 OHAT スコアによる緩和患者の死亡率を年齢と PS で調整した HR

OHAT item	Score		
	0 (healthy)	1 (changes)	2 (unhealthy)
Lips	1.00	0.94 (0.61–1.44)	1.91 (1.19–3.05)*
Tongue	1.00	1.76 (1.04–2.97)*	1.48 (1.00–2.20)*
Gums and tissues	1.00	1.06 (0.72–1.56)	0.91 (0.63–1.32)
Saliva	1.00	1.05 (0.61–1.78)	1.09 (0.80–1.49)
Natural teeth	1.00	0.71 (0.46–1.00)	1.21 (0.87–1.66)
Dentures	1.00	0.64 (0.28–1.48)	0.72 (0.46–1.14)
Oral cleanliness	1.00	1.36 (0.89–2.06)	1.10 (0.79–1.54)
Dental pain	1.00	1.22 (0.67–2.24)	1.05 (0.70–1.56)

* $P < 0.05$

成果のサマリー

1. Time-dependent ROC 解析より、21日の予測能が最も高い。
2. 21日の死亡を予測する OHAT のカットオフ値は6ポイントである。
3. OHAT 総スコアが6点未満と比べ、6点以上の群では有意に生存率が低い。
4. OHAT の 8 項目の中で、年齢と相関する項目と PS に相関する項目があり、口唇と舌が死亡と関連する

IV 今後の課題

本研究は単施設での研究であり症例数が少なかった。また、熊本医療センターでは肺がん治療が行われていないため、本研究では緩和医療では上位を占める肺がん症例が含まれていない。肺がん患者を含む多施設共同での口腔の検証が必要であると考え。本研究の調査項目に、薬剤や酸素投与、せん妄や呼吸困難の有無など、口腔内に影響を与える全身的な因子の情報が不足していた。これらの項目も含めた情報収集と解析が必要である。口腔の評価に関しては、OHAT は視診による評価であり、評価者の評価能力に依存している。本研究では、1 人の歯科医師が評価しているが、多くの職種で評価精度が異なると考えられるため、口腔の診断精度の向上も課題である。本研究項目では、口腔の健康状態が QOL に及ぼす解析結果は得られなかった。声の状態や嚥下機能、誤嚥性肺炎の発生等の項目を調査検討する必要がある。

V 研究の成果等の公表予定（学会、雑誌）

本研究の結果は、Gerodontology に投稿予定である。また、第 27 回日本緩和医療学会学術大会や第 76 回国立病院総合医学会の歯科シンポジウムで発表予定である。