

笹川記念保健協力財団 研究助成
助成番号：2017A-008

(西暦) 2018年 2月 16日

公益財団法人 笹川記念保健協力財団
理事長 喜多悦子 殿

2017年度ホスピス緩和ケアに関する研究助成
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

終末期がん患者の生命予後予測法の開発に関する研究
—非侵襲的で簡便な口腔粘膜の客観的評価を用いて—

所属機関・職名 京都医療センター 歯科口腔外科

氏名 下郷 麻衣子

I 研究の目的

終末期がん患者の緩和医療において、患者自身だけでなく、患者を看取る家族や知人の死の質（Quality of dying and death ; QODD）を高めるために、近くにいる人だけでなく、遠方にいる人に声をかけるためにも、予後予測ツールは重要である。しかし、従来の PaP スコアは医師の主観的な判断や採血が必要であり、日本で開発された PIP も判定が難しいせん妄がスコアに入っており、さらに、21 日以下（週単位）の予測しかできず、緩和医療の現場では 2 週間未満の死を予測できる簡便なスコアの開発が求められる。申請者は、歯科医師として、緩和ケアに携わってきた経験から、終末期がん患者に頻発する口腔トラブルの増悪・進行が、生命予後に相関していると考えている。また、口腔状態の評価は、非侵襲的に行えるので、終末期がん患者には、大変有用である。2015 年より京都医療センターで緩和ケア病棟と連携し、専任で口腔ケアを行い、300 症例以上診察してきた経験の中で、死が近づくとつれ舌の口腔乾燥度が重症化することに気づき、口腔乾燥度と予後との関連性があるのではないかと考えた。そこで本申請研究では、

- (1) 口腔状態の非侵襲的かつ客観的評価法の確立
- (2) 口腔状態の評価による生命予後予測の有用性

について検討し、2 週間未満の死を予測できる新たな生命予後予測法となり得るのか、その妥当性について確認するのが目的である。

II 研究の内容・実施経過

終末期がん患者の全身状態の悪化に伴って頻発する口腔有害事象は苦痛の要因となり、それを緩和する口腔ケアは大変重要な役割を果たしている。セルフケア困難な患者の口腔ケアは、病院では看護師が行うのが一般的であるが、全身的な問題の対応に追われ、残念ながら後回しになりがちである。口腔有害事象に対し、緩和ケアに限らず、一般的にも口腔の評価方法には統一性がなく、評価者の主観的な評価でもって口腔ケアが行われており、口腔評価が適切に行われ

ていないのが現状である。そのため、終末期がん患者の悪化する口腔の状態の変化に気が付いていないことが多い。

京都医療センター緩和ケア病棟では、患者が口腔ケアラウンドを希望した場合、歯科医師が週 1 回の頻度で、患者が死亡退院するまで継続した口腔管理を行っている。緩和ケア病棟の病床数は 20 床であり、口腔ケアの介入率は 80% である。緩和ケア病棟での、口腔チェック体制を整え、口腔の問題を気軽に相談できる環境を提供している。専門的な口腔ケアを行うと共に知識の提供および技術支援してきたことで、当院緩和ケア病棟の診療従事者は口腔の問題を大変重要視している。しかし、どれほど専門的な口腔ケアと専門家に教育された質の高い日常の口腔ケアが行われたとしても、終末期がん患者が死亡するまでの 1~2 週間あたりから、口腔環境は劣悪になる。以上の経験から、口腔環境の評価を客観的に行うことで、1~2 週間以内という最終末期の生命予後予測に適応可能であるだろうと考え、口腔状態の評価から予後予測が可能かを本研究で検証した。

なお、患者負担を十分に考慮し、ベッドサイドで評価でき、非侵襲的で容易な手法で評価した。口腔ケアは日常業務であり、口腔ケアを行う際には、必ず口腔のアセスメントが伴う。本研究では、この口腔ケアの際に行っている歯科医師（研究申請者）による口腔評価を使用した。

- (1) 対象：国立病院機構京都医療センター緩和ケア病棟の入棟患者
- (2) 期間：2017 年 4 月～2018 年 1 月 31 日
- (3) 登録症例数：116 人
- (4) 対象：緩和ケア病棟入棟患者で、口腔ケアラウンドの希望があり、さらに文書による研究対象者もしくは代筆により自由意志による研究への同意が得られた患者。

* 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する。

1. レスパイト目的および症状緩和目的、その他の理由で一時的な入院を目的とした患者
2. 危篤状態にあり、下顎呼吸を生じている等、検査の回避が望ましいと研究者が判断した患者
3. その他、口腔乾燥度の測定が適切でないと研究者が判断した患者

方法：京都医療センター緩和ケア病棟入棟時，看護師が口腔ケアラウンドの希望を聞き取り，同意が得られた場合，緩和ケア医師から歯科・口腔外科へ口腔ケアにつき対診依頼が出された（通常業務として行われている）．対診依頼のあった患者は，歯科医師（研究申請者）が毎週木曜日の午前 10：30～12：00 に口腔ケアラウンドを看護師併診で行った．口腔ケアを行う前に口腔アセスメントは必須であり，その際の口腔の評価を用いた．口腔の評価は，メガライト アングルチェンジ（近藤研究所，愛知）を用いて，口腔内を十分に観察し，口腔内写真の撮影（主に頬粘膜と舌），右頬粘膜のスワブ，口腔水分計による舌および右頬粘膜の口腔粘膜湿潤度測定にて，視覚的評価と測定や検査による客観的評価で行った．測定は口腔ケアラウンドの診察予定のある場合で，基本的には毎週 1 回，死亡退院するまで連続的に行った．

研究への同意説明は，歯科医師（研究申請者）が行った．

口腔状態の評価項目：以下の 2 項目で評価した

(1) 口腔粘膜湿潤度

口腔水分計（ムーカスⅣ，株式会社ライフ，越谷市）を用いて，舌尖から約 10 mm の舌背中央部および口角部より約 10mm の右側頬粘膜の 2 か所を測定した．それぞれの組織表面に，5 秒程度軽く押し当てて，各 3 回連続測定した．

判定の目安は，測定値 30%以上で正常，25～29%未満を軽度～中程度乾燥，25%未満を重度乾燥とした．

(2) 口腔カンジダ症

口腔カンジダ症を評価するために，カンジダ菌の繁茂により口腔内に生じる白色偽膜を視覚的に評価した．すなわち，右頬粘膜における白色偽膜を①無し，②散在性に認められる，③広範囲に認められる，の 3 段階に評価した．さらに，口腔粘膜の様子を，カメラで撮影し記録した．代表例を示す．（写真 1， 2， 3）．また，口腔内のカンジダ菌の検出および菌種の同定を行うために，右頬粘膜をスワブし，微生物学的検討を株式会社 FALCO（京都）に依頼した．



写真1
偽膜なし

写真2
偽膜を散在性に認める

写真3
偽膜を広範囲に認める

研究に関わる活動

勉強会やワークショップ, 会議などを適宜開催し, 口腔の専門的な診断方法や一般的な評価方法, 口腔ケアの方法, 終末期がん患者の口腔に関する認識, 緩和医療で用いられている予後予測の現状や文献的情報等に関して意見交換した. また, 医師・看護師・薬剤師・歯科医師・衛生士等, 多職種の立場から, 終末期がん患者の口腔に対する認識や口腔ケアの実際の状況など, 臨床現場での実情に関しての情報収集を行い, さらに口腔評価に関して, それぞれの目線で活発な討論をした. また, 研究がスムーズに行われるために, 病棟スタッフや病院全体への理解や協力を得るために, 学会発表や院内勉強会を実施し, 口腔ケアおよび口腔ケアの客観的評価の普及に努めた. また, 上記会を主催した際に, 日ごろの口腔ケアにおいて, 口腔に対する意識を調べる目的で, 認識の程度や関心が高い項目, 障害となっていることは何か等を明瞭化するため, 意識調査アンケートを行った.

研究協力者とは, 密に連絡をとり, 回収したデータに関して定期的に報告し, 得られたデータから中間解析を行い, 文献的考察を交えながら口腔環境の評価が予後予測の評価項目として妥当であるのかの検証をした.

統計解析

結果は, 平均値±標準偏差, 中央値 (25%, 75%), 人数 (%) で示した. 死亡ま

での 3 週間の口腔の湿潤度の変化の比較には, 1 要因分散分析後に多重比較検定を行った. 統計解析には SPSS 20.0 J for Windows と STATA を用いて行った. 傾向検定には, Cochran-Armitage テストを用いた. カテゴリー変数については, 独立性の検定と残差分析を行った. なお, 統計学的な有意水準は 5%とした. 欠損値は除外した.

Ⅲ研究の成果

被検者の背景と研究のフロー

表 1 に被験者の背景を示す. 116 名 (平均年齢 73.1±12.0 歳, 女性 53.5%) が登録され, 追跡中に 100 名が死亡した. 転院が 2 名いた. 死亡までの日数の中央値は 21 日 (8.5, 38) であった.

表 1. 被験者の背景

項目	
人数	116 人
年齢	73.1±12.0 歳 (24 歳~95 歳)
女性	53.5%
がんの部位	
膵臓	17.6%
肺	16.5%
大腸	11.8%
卵巣, 子宮	8.2%
血液	5.9%
胃	5.9%
その他	31.8%

平均±標準偏差 (最小~最大) , 割合 (%)

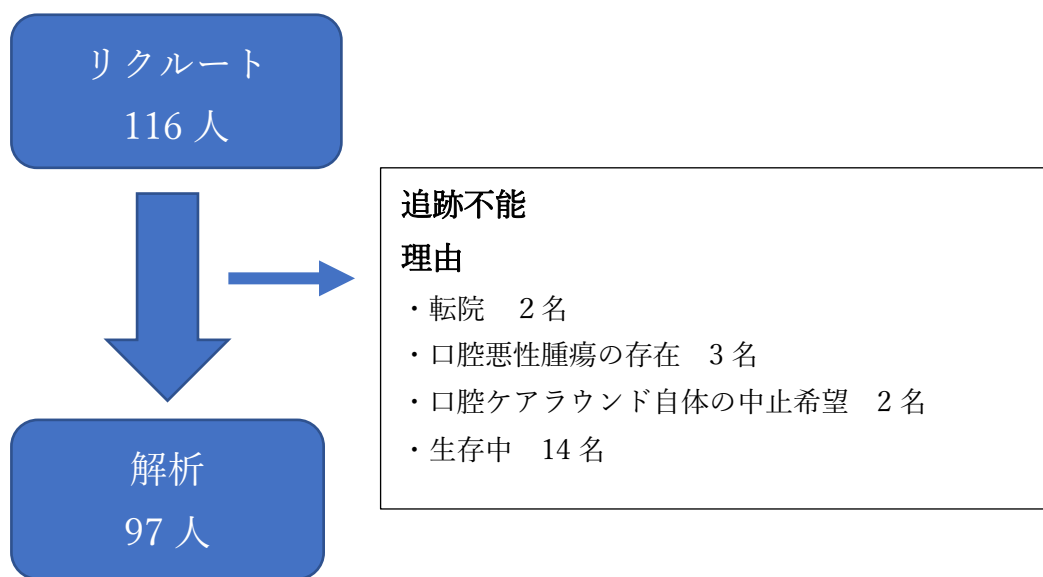


図1 研究のフロー

① 口腔乾燥症の評価

初回審査時に、口腔水分計で舌の数値が得られた者は98名であった。舌の口腔湿潤度の平均値は、20.97（%）で、舌の口腔湿潤度が25%未満の重度乾燥に該当した者は48名（49.0%）であった。

初回審査時に、口腔水分計で頬粘膜の数値が得られた者は97名であった。頬粘膜の口腔湿潤度の平均値は26.34（%）で、頬粘膜の湿潤度が25%未満の重度乾燥に該当した者は20名（20.6%）であった。

死亡までの3週間前、2週間前、1週間前に口腔水分計で測定できた19名中、従来の口腔水分計の判定では、既に乾燥領域に入っている者が多かった（表2、表3）

表2. 舌の湿潤度の時間経過と従来の口腔水分計での判定

判定	範囲	3週間前	2週間前	1週間前
正常	30.0以上	0%	10.5%	5.3%
	29.6～29.9	0%	5.3%	0%
境界域	28.0～29.5	15.8%	15.8%	5.3%
乾燥 軽度～中等度 重度	25.0～27.9	26.3%	15.8%	10.5%
	24.9以下	57.9%	52.6%	78.9%

② 口腔カンジダ症の評価

初回審査時に、視診による口腔粘膜における偽膜の繁殖状態の診断が得られた者は103名であった。偽膜なしと判断された者は、61名（59.2%）、散在性に認められた者は33人（32.0%）、広範囲に認められた者は9名（8.7%）であった。

カンジダ菌陽性率については、2週間前より9割弱が陽性となっていた。視診による偽膜の確認については、3週間前より偽膜のなしが減少し、広範囲が増加したが、有意な変化ではなかった。（表5）

表5. 視診による偽膜の陽性率と口腔粘膜のスワブ検査によるカンジダ菌陽性率

項目/経過	3週間前	2週間前	1週間前
スワブ検査によるカンジダ菌陽性率	86.7%	88.9%	85.7%
偽膜			
なし	45.0%	40.6%	54.3%
散在	37.5%	40.6%	22.9%
広範囲	17.5%	18.8%	22.9%

割合（%）。

口腔内のカンジダ菌の種類では、*Can. albicans*が多かった。死亡の3週間前、2週間前、1週間前で、カンジダ菌の菌種に変化は認めなかった。（表6）

表6. 口腔内のカンジダ菌の種類

項目/経過	3週間前	2週間前	1週間前
<i>Can. albicans</i>	10	8	12
<i>Can. glabrata</i>	1	0	1
<i>Can. tropicalis</i>	2	0	0
<i>Can. parapsilosis</i>	0	0	1

スワブ検査によるカンジダ菌陽性率と偽膜の状態の間には、有意な差が認められた。（表7）

表 7. スワブ検査による口腔内のカンジダ菌の検出と視診による偽膜の関係

	スワブ検査によるカンジダ菌の検出率	
	あり	なし
偽膜		
なし	64.9%	35.1%
散在	94.9%	5.1%
広範囲	100%	0%

成果のサマリー

1. 簡便な口腔状態の評価のみで、生命予後を予測することは可能であった。
2. 専門家による口腔状態の非侵襲的かつ客観的評価の確立の可能性。
3. 終末期がん患者における口腔評価の困難となる阻害要因が明瞭化した。

1. 口腔湿潤度による評価のみでの予後予測精度は、31.6%であり、ある程度の予測は可能であった。

2. 口腔状態の評価

ベッドサイドでの暗い口腔内の診察に口腔内が良く見えるメガライトを用いたことにより、口腔内の評価が正確にできた。本研究により得られたデータが、終末期がん患者の口腔の評価基準として有用であると考ええる。

① 口腔乾燥症の評価：口腔水分計の使用により、口腔粘膜湿潤度の客観的評価は可能であった。初回審査時で、舌の口腔湿潤度が25%未満の重度乾燥に該当した者はほぼ半数おり、終末期がん患者では初回の診察の時点ですでに著しい低値を認めていた。頬粘膜の口腔湿潤度が25%未満の重度乾燥に該当した者は20名（20.6%）であったが、舌と比較すると湿潤度の平均値は高く、重度乾燥に該当する者は少なかった。しかしながら、頬粘膜においても、判定基準では乾燥の範囲であり、終末期がん患者の口腔粘膜は舌・頬粘膜ともに初回から乾燥していることが分かった。

② 口腔カンジダ症の評価：繁殖状態を視覚的に3分類したことにより、ある

程度の定量的評価が可能であった。初回審査時で、視診による口腔粘膜における偽膜があり（散在性＋広範囲）と判断された者は、42名（40.8%）であった。統計解析に至った、19名で偽膜の確認された割合は、死亡の3週間前では55%、2週間前では59.4%、1週間前では45.8%であった。死が近づくと、口腔粘膜に全く潤がない程重度に乾燥する場合があります、その場合口腔粘膜は赤みを帯び、カンジダ菌は繁殖できない印象であった。真菌のスワブ検査により、終末期がん患者の口腔カンジダ症の菌種を把握することができた。死が近づくとつれ、カンジダの菌種に変化がみられるのではないかと仮説を立てていたが、本研究では菌種に変化がないことが分かった。

3. 終末期がん患者における口腔評価の困難となる阻害要因

症例数は116人と、本研究の目標症例は十分にクリアしていたが、データ欠損が多く、解析に至った症例は、死亡までの3週間前、2週間前、1週間前に口腔水分計で測定できた19名であった。研究対象者が終末期がん患者ということもあり、特に最終診察時においてデータ欠損が生じやすかった。

以下に阻害要因とその頻度を示す。

- ・ 口内炎による接触痛 3回
- ・ 飲食中または直後 13回
- ・ 意識レベル低下 14回
- ・ 測定忘れ 8回
- ・ 嘔吐反射の誘発 5回
- ・ 筋力低下による舌前突困難 3回
- ・ 測定中の機械の故障 1回
- ・ 体調不良による口腔ケアラウンドのスキップ希望 5回
- ・ 喀痰吸引中 1回
- ・ 口腔内の著しい血液汚染 1回
- ・ 看取り期 1回
- ・ 家族の診察中止希望 1回
- ・ 鎮静の導入 1回
- ・ 下顎呼吸 2回

IV 今後の課題

1. 緩和医療における口腔ケアの普及.
2. さらなる予測精度の高い方法の開発.
3. 測定が困難な症例への対応.

1. 緩和医療における口腔ケアの普及

近年、周術期などにおける口腔ケアの重要性は認識されてきたものの、終末期における認識は未だ十分とは言い難い。口腔評価から予後予測を得る場合、口腔を診るという習慣が求められる。さらに、現在、一般的な口腔ケアにおいても、ケアの方法は確立されておらず、使用するアセスメントツールも病院や施設によってさまざまなものが使用されており、統一されていない。本研究で得られた終末期がん患者のデータが、非終末期がん患者以外の口腔の評価と比較し、どれほどかけ離れた結果であったのかの評価が困難である。つまり、客観的で統一された口腔の評価を伴った口腔ケアの普及が大きな課題である。

* 口腔カンジダ症の評価について

口腔カンジダ症は専門家の間ではよく知られているが、一般的にはあまり見慣れていないことが多く、白色偽膜の形成をアセスメントできるかの能力が問われる。

よほど広範囲に繁殖していれば偽膜の形成は見落とされにくいですが、口腔の後方に存在する散在性の偽膜の存在の確認は、見落とされる可能性が高い。本研究では、口腔内の診察時に、口腔内が非常に良く見えるメガライトを用いたことにより、暗い口腔内の評価が正確であったため、口腔カンジダの繁殖状態も十分に観察できた。従来は、暗くて見落とされていたと考える。つまり、ライトを使用しているかしていないかで、評価の正確性が分かれる。

また、評価部位や評価基準に関しても議論が問われる。口腔カンジダ症の繁殖状態の評価は数値化することができないため、本研究では3段階で視覚的に分類し評価した。また、評価部位を右側頬粘膜に設定したが、“右側の方が

診察しやすい”ということ,さらに,“湿潤度の高い頬粘膜にまで真菌が繁殖するのは異常である”という経験上の理由である.当研究で生まれた口腔カンジダ症の評価方法の有効性を証明し,普及させる必要がある.

2. さらなる予測精度の高い方法の開発

- 口腔の評価項目

湿潤度による評価のみでの予後予測精度は, 31.6%であった. 口腔の評価を, 湿潤度や真菌の繁殖状態だけでなく視診にて明らかに異常と分かる粘膜の発赤や萎縮, 疼痛を加味し, これらの評価を定量化すれば, さらに正確な予後予測になると考えられる. しかし, この評価には専門的知識及び経験が必要であり, 普及させるために, 診断マニュアルの作成も課題である.

- 重度口腔乾燥における判定基準の細分化

口腔湿潤度の判定基準である 25 (%) 未満は重度乾燥とされるが, 終末期がん患者では初回審査時の段階からこの値を割り込んでいる. 終末期がん患者では, 一般的な判定基準では, 乾燥の重症度に対応できていないため, 予後との関連においてさらに精度を向上するには, この値以下でのさらなる乾燥度分類設定を要する.

- 口腔ケアの格差

初回審査時に, 口腔湿潤度が著しく低値で, その後の審査時に, 湿潤度が大幅に向上する症例が散見された. 当院の一般病棟では, BSC 患者に対してシステムチックな専門的口腔ケアの介入はされていないため, ケアが不十分である場合が多く, 口腔乾燥や口腔カンジダ症が重症化しやすいと考えられる. 口腔ケアの状況により, 数値が左右されるため, どのような口腔ケアがされていたのかを考慮する必要がある.

- 口腔湿潤度に影響する阻害要因

例えば, “測定前に患者家族が保湿剤を塗布した”, “口渇が著しく, 診察直前や診察中に氷を口に含んだ”等, 測定値に影響を与える要因が多々ある. しかし, これらの阻害要因を除去するために測定条件を患者に対し設定すれば, 測

定精度は向上するのかもしれないが、被検者は終末期がん患者であり、緩和医療の考え方からも、日常生活を制限するのは倫理的に大きな問題であるため、この領域でのデータ収集には限界がある。

- ・ 視診による臨床診断と口腔水分計による測定値の乖離

視診では、前回と比較し、明らかに乾燥しており、正常粘膜ではないのにもかかわらず、数値は高い値が出る場合があり、臨床所見と一致しない場合もある。なぜそのような不一致があるのかを考察する必要がある。

- ・ 抗真菌薬の存在

口腔カンジダ症の病原性が高い場合、当然抗真菌薬を投与する。抗真菌薬により偽膜が消失するため、予後予測との関連性は低くなる。抗真菌薬が投薬された場合の評価を設ける必要がある。

3. 測定が困難な症例への対応.

本研究では、症例数は116人であったが、データ欠損したため、解析に至ったのは19症例であったことより、さらにサンプルサイズを増やす必要がある。

81名はデータ欠損により追跡不能となった。データ欠損した場合の、統計処理の方法を考える必要がある。

終末期がん患者は心身ともに非常にデリケートな状態である。本研究で、非侵襲的と考えていた測定でさえも困難なことが多々あった。今回の貴重なデータをもとに、患者保護のためにも、今後は測定をしなくても視覚的に判断できるさらに非侵襲的評価に向けた評価の開発が求められる。

V 研究の成果等の公表予定(学会,雑誌)

- ・ 特許申請の準備中

- ・ 日本緩和医療学会, 日本口腔ケア学会, 日本摂食嚥下リハビリテーション学会, 日本口腔外科学会, 日本細菌学会等への学会発表や雑誌への論文投稿, 医科歯科連携事業や在宅医療関連事業での講演を予定