

厚生労働科学研究費補助金

地域医療基盤開発推進研究事業

人生の最終段階における臨床経過ならびに死の徴候に関する研究

(令和) 3 年度 総括研究報告書

研究代表者 小川 純人

(令和) 4 (2022) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

人生の最終段階における臨床経過ならびに死の徴候に関する研究

小川純人

----- 1

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）

（総合）研究報告書

「人生の最終段階における臨床経過ならびに死の徴候に関する研究」

研究代表者 小川純人（東京大学大学院医学系研究科老年病学 准教授）

研究要旨：人生の最終段階における機能低下のパターンや疾患等を踏まえた類型化、死の徴候を含めた臨床経過を明らかにするため、国内外の文献レビューを行っている。また、実際に人生の最終段階における臨床経過や死の徴候を見守り、看取った経験を有する全国医師約 2,000 名を対象に Web アンケート調査を行い、人生の最終段階における臨床経過や死の徴候に関して時間軸・疾患別に整理し、実臨床データに基づいた体系的整理を進めている。

A. 研究目的

人生の最終段階における機能低下のパターンや疾患等を踏まえた類型化、死の徴候を含めた臨床経過について国内外の文献レビューを通じて明らかにする。また、実際に人生の最終段階における臨床経過や死の徴候を見守り、看取った経験を有する全国医師約 2,000 名を対象に Web アンケート調査を行い、人生の最終段階における臨床経過や死の徴候に関して時間軸・疾患別に整理し、実臨床データに基づいた体系的整理を行う。

B. 研究方法

人生の最終段階における機能低下パターンや臨床経過について、人生の最終段階における医療経験を豊富に有する研究協力者 5 名（看護師 1 名、実地医家 3 名）の参画により文献レビューに際して協議を行い具体的課題（臨床的・クエスチョン）を抽出し、その後システマティック・レビューに準じた国内外の文献レビューを行う。また、公

益財団法人 日本尊厳死協会に「リビング・ウィル受容協力医師」として登録されている全国医師約 2,000 名に対して、人生の最終段階における臨床経過や死の徴候に関する Web 形式でのアンケート調査を実施する。得られたデータセットに関して、テキストマイニング等の AI 解析を専門とする若手研究者に研究協力者として参画してもらい解析を行う。さらにまた、上記研究協力者に加えて、老年医学・看護・ケアを専門とする研究協力者も参画する形で、人生の最終段階における臨床経過や死の徴候について実臨床に即した類型化、体系化を行う。

C. 研究結果

人生の最終段階における機能低下パターンや臨床経過に関する国内外の文献レビューについては、事前協議にて採用基準（日本語または英語の論文、人生の最終段階の具体的兆候を記載している）、除外基準（小児に関する内容、症例報告または個人的意見）、

検索式を決め、Pubmed、Cochrane Library、医中誌(国内文献のみ)にてそれぞれ文献検索を行っている。その結果、これまでに Pubmed (検索式: end of life AND (signs OR symptoms) AND elderly、Pubmed (検索式: end of life AND (signs OR symptoms) AND physical elderly dying)、Cochrane Library (検索式: end of life symptoms elderly)、Cochrane Library (検索式: end of life signs elderly)、医中誌 (検索式: 終末期, サイン)、医中誌 (検索式: 終末期, 兆候) のそれぞれにて候補文献を検索し、これらの中で上記採用基準に該当するものを採用した。現段階で、これらの抽出された文献について内容、要旨等を確認し、分析を進めている。現段階の中間的なまとめとして、1) 人生の最終段階の患者において多く報告されている兆候は、疼痛、呼吸困難、食思不振、嚥下障害、意識レベルの変化(せん妄を含む)などであった点、2) 死亡の原因疾患(がん、認知症など)により人生の最終段階における兆候が異なっている可能性が示唆された点 3) 人生の最終段階や看取りの段階で認められる兆候について、その出現時期・経過に関するエビデンスは未だ不十分である可能性が高い点などが挙げられ、現在も更なる文献検索を進めている。

また、これまでに全国のリビング・ウィル受容協力医師約 2,000 名を対象として、人生の最終段階における臨床経過や死の徴候に関する WEB アンケートを作成、(WEB、郵送双方にて) 回答依頼を行っており、現在 WEB アンケート回答を収集中である(現時点で約 200 名のリビング・ウィル受容協力医師からの回答を得ている)。今後も WEB アンケート回答の再依頼や同回答の収集を継続

するとともに、(自由記載回答に対する) テキストマイニングや時系列クラスタリングをはじめとする AI 手法も活用して、同アンケート回答内容の分析を進め、わが国における臨終の徴候や臨床経過のパターンについて体系化を目指す。

D. 考察

人生の最終段階における機能低下のパターンや臨床経過に関するエビデンスは未だ確立しておらず、国内外の文献レビューを通じたこれらの体系化、類別化を進めることは貴重な知見となり、人生の最終段階や看取りに適切に対応するなどの社会的急務にも応える重要性、発展性を有していると考えられる。また、わが国における実臨床や看取りデータに基づいて、人生の最終段階における機能低下や死の徴候を体系化することは、今後のわが国における人生会議や在宅医療・ケア・看取りを推進する上での基盤的知見となる可能性があり、国民啓発の上でも重要と考えられる。

E. 結論

人生の最終段階の患者において多く報告されている身体兆候は、現時点での解析結果によれば、疼痛、呼吸困難、食思不振、嚥下障害、意識レベルの変化(せん妄を含む)などであり、死亡の原因疾患により人生の最終段階における兆候が異なっている可能性が示唆された。また、リビング・ウィル受容協力医師を対象としたアンケート回答の解析により、わが国の臨床現場における、人生の最終段階の臨床経過や死の徴候に関するデータ、特性が明らかになる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Umeda-Kameyama Y, Kameyama M, Tanaka T, Son BK, Kojima T, Fukasawa M, Iizuka T, Ogawa S, Iijima K, Akishita M. Screening of Alzheimer's disease by facial complexion using artificial intelligence. *Aging* 13:1765-1772,2021
2. Nakatoh S, Fujimori K, Tamaki J, Okimoto N, Ogawa S, Iki M. Insufficient persistence and adherence to osteoporosis pharmacotherapy in Japan. *J Bone Miner Metab.* 39:501-509,2021
3. Yamada Y, Kojima T, Umeda-Kameyama Y, Ogawa S, Eto M, Akishita M. Outcome of anticoagulant prescribing for older patients with atrial fibrillation depends on disability level provided by long-term care insurance. *Arch Gerontol Geriatr.* 96:104434,2021
4. Nakatoh S, Fujimori K, Ishii S, Tamaki J, Okimoto N, Ogawa S, Iki M. Insufficient increase in bone mineral density testing rates and pharmacotherapy after hip and vertebral fracture: Analysis from National Database of Health Insurance Claims in Japan. *Arch Osteoporos* 16:130,2021
5. Nakatoh S, Fujimori K, Ishii S, Tamaki J, Okimoto N, Ogawa S, Iki M. Insufficient persistence of and adherence to osteoporosis pharmacotherapy: Analysis from National Database of Health Insurance Claims in Japan. *Arch Osteoporos* 16:131,2021
6. Shibasaki K, Asahi T, Kuribayashi M, Tajima Y, Marubayashi M, Iwama R, Akishita M, Ogawa S. Potential prescribing omissions of anti-osteoporosis drugs is associated with rehabilitation outcomes after fragility fracture: retrospective cohort study. *Geriatr. Gerontol. Int.* 21:386-391,2021
7. Kunieda K, Fujishima I, Wakabayashi H, Ohno T, Shigematsu T, Itoda M, Mori T, Machida N, Ogawa S. Relationship between tongue pressure and pharyngeal function using high resolution manometry in older dysphagia patients with sarcopenia. *Dysphagia* 36:33-40,2021
8. Ogawa N, Wakabayashi H, Mori T, Fujishima I, Oshima F, Itoda M, Kunieda K, Shigematsu T, Nishioka S, Tohara H, Ohno T, Nomoto A, Shimizu A, Yamada M, Ogawa S. Digastric muscle mass and intensity in older patients with sarcopenic dysphagia by ultrasonography. *Geriatr. Gerontol. Int.* 21:14-19,2021
9. Sawada M, Kubota N, Sekine R, Yakabe M, Kojima K, Umeda-Kameyama Y, Akishita M, Ogawa S. Sex-related differences in the effects of nutritional status and body composition on functional disability in the elderly. *PLOS ONE.* 16:e0246276,2021
10. Tamiya H, Yasunaga H, Hosoi T, Yamana H, Matsui H, Fushimi K, Akishita M, Ogawa S. Association between protein intake and mortality in older patients

- receiving parenteral nutrition: a retrospective observational study. *Am J Clin Nutr.* 114:1907-1916,2021
11. Mori T, Wakabayashi H, Ogawa N, Fujishima I, Oshima F, Itoda M, Kunieda K, Shigematsu T, Nishioka S, Tohara H, Yamada M, Ogawa S. The mass of the geniohyoid muscle is associated with maximum tongue pressure and tongue area in patients with sarcopenic dysphagia. *J. Nutr Health Aging* 25:356-360,2021
 12. Ishii M, Yamaguchi Y, Hamaya H, Iwata Y, Takada K, Ogawa S, Imura M, Akishita M. Influence of oral health on frailty in patients with type 2 diabetics aged 75 years or older. *BMC Geriatr.* 2022 Feb 19;22(1):145. doi: 10.1186/s12877-022-02841-x.
 13. Yakabe M, Shibasaki K, Hosoi T, Matsumoto S, Hoshi K, Akishita M, Ogawa S. Effectiveness of the questionnaire for medical checkup of old-old (QMCOO) to diagnose frailty in community-dwelling elderly adults. *Geriatr. Gerontol. Int.* 22:127-131,2022
 14. Wakabayashi H, Kishima M, Itoda M, Fujishima I, Kunieda K, Ohno T, Shigematsu T, Oshima F, Mori T, Ogawa N, Nishioka S, Momosaki R, Yamada M, Ogawa S. Prevalence of hoarseness and its association with severity of dysphagia in patients with sarcopenic dysphagia. *J. Nutr Health Aging* 26:266-271,2022
 15. Iki M, Fujimori K, Nakatoh S, Tamaki J, Ishii S, Okimoto N, Ogawa S. Guideline adherence by physicians for management of glucocorticoid-induced osteoporosis in Japan: a nationwide health insurance claims database study. *Osteoporosis Int.* 2022 Jan 13. doi: 10.1007/s00198-021-06265-y. Online ahead of print.
 16. Mori T, Wakabayashi H, Kishima M, Itoda M, Fujishima I, Kunieda K, Ohno T, Shigematsu T, Oshima F, Ogawa N, Nishioka S, Momosaki R, Shimizu A, Saito Y, Yamada M, Ogawa S. Association between inflammation and functional outcome in patients with sarcopenic dysphagia. *J. Nutr Health Aging* 2022 Mar 30. Online ahead of print.
 17. Iki M, Fujimori K, Nakatoh S, Tamaki J, Ishii S, Okimoto N, Kamiya K, Ogawa S. Delayed initiation of anti-osteoporosis medications increases subsequent hip and vertebral fractures in patients on long-term glucocorticoid therapy: a nationwide health insurance claims database study in Japan. *Bone.* 2022 Mar 26:116396. doi: 10.1016/j.bone.2022.116396. Online ahead of print.
2. 学会発表
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
1. 小川純人: サルコペニアと筋骨連関. 第 94 回日本内分泌学会学術総会. 2021.4.22, 国内
 2. 小川純人: 高齢者のフレイル・サルコペニアと漢方薬. 第 58 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2021.6.11, 国内
 3. 小川純人: 老年医学からみた男性力の維持. 日本アンドロロジー学会第 40 回学術

大会. 2021.6.12, v

4. 小川純人:高齢者糖尿病の臨床的特徴と最近の話題第 64 回日本腎臓学会学術総会. 2021.6.20, 国内
5. 小川純人: フレイル健診への期待. 第 21 回日本抗加齢医学会総会. 2021.6.26, 国内
6. 小川純人: サルコペニア・フレイル・ロコモに対する多角的アプローチ. 第 11 回運動器抗加齢医学研究会. 2021.11.21, 国内
7. 小川純人:高齢者のフレイルと不眠症～オレキシン受容体拮抗薬の活用を含めて～. 第 28 回日本行動医学会学術集会. 2021.11.27, 国内
8. 小川純人:褥瘡の予防対策に向けた高齢者の栄養管理. 第 24 回・第 25 回日本病態栄養学会年次学術集会. 2022.1.30, 国内
9. 小川純人:高齢者のフレイル・認知症とその対策. 第 21 回日本メンズヘルス医学会. 2021.9.18, 国内

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

令和4年3月30日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤井 輝夫

次の職員の令和 3 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 地域医療基盤開発推進研究事業
2. 研究課題名 人生の最終段階における臨床経過ならびに死の徴候に関する研究 (21IA1009)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・准教授
- (氏名・フリガナ) 小川 純人・オガワ スミト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：				

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年 3 月 3 0 日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 日本医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 弦間 昭彦 印

次の職員の令和 3 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 地域医療基盤開発推進研究事業
- 研究課題名 人生の最終段階における臨床経過ならびに死の徴候に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 日本医科大学医学教育センター・特任教授
(氏名・フリガナ) 北村 義浩・キタムラ ヨシヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: https://www.nms.ac.jp/coi/hoho/rinsyo.html)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。