

「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（リビング・ウイル受容協力医師）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に沿って整理し、実臨床データに基づいた体系的整理を進めてきた。

北村義浩・日本医科大学医学教育センター・特任教授

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に沿って整理し、実臨床データに基づいた体系的整理を進める。

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・ウイル受容協力医師」として登録されている全国医師に対して、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 解析も活用して解析を行う。さらにまた、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、体系化を目指す。

(倫理面への配慮)

令和 3 年 8 月に東京大学大学院医学系研究科・医学部ならびに公益財団法人日本尊厳死協会における倫理委員会によって承認された(東京大学一括審査番号 2021150NI)。

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徴候を記載している)、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きた。その結果、これまでに PubMed (検索式: end of life AND (sign OR signs OR symptom OR symptoms) AND (elderly OR older adults OR older people) AND dying) にて 869 文献、PubMed (検索式: end of life AND (signs OR symptoms) AND physical AND elderly AND dying) にて 491 文献、Cochrane Library (検索式: end of life symptoms elderly) にて 615 文献、Cochrane Library (検索式: end of life signs elderly) にて 362 文献、医中誌(検索式: 終末期 AND サイン) にて 92 文献、医中誌(検索式: 終末期 AND 徴候) にて 22 文献が見つかり、これらの中で上記採用基準に該当するも

のを採用した。これらの文献レビューまとめとして、1) 人生の最終段階の患者において多く報告されている徴候は、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徴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徴候について、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た。

また、これまでに全国のリビング・ウィル受容協力医師を対象として、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、回答依頼を行い、442 名のリビング・ウィル受容協力医師からの回答を収集した（配布数 2031、回収数 442、回収率 21.7%）。このうち無効な 4 件を除外した 438 名のデータを解析した。男性 211 名、女性 227 名で、年齢は 79.2 ± 15.6 歳（10-106 歳）であった。看取りの場所のグループを以下の 5 つに分類した。

1. 自宅、2. 病院（ホスピスも含む）、3. 有料老人ホーム、4. 他の施設（介護老人保健施設、グループホーム、ショートステイ、小規模多機能型施設等）、5. その他

その結果、各グループの年齢については 3、4 において 1、2 と比較して有意に年齢が高かった。また、疼痛がない患者の比率については、自宅看取りの場合には病院での看取りの場合と比較して、疼痛のない比率が有意に低かった。さらに、自宅看取りの場合には、他の看取り場所と比較して緩和ケアを受けている比率が有意に高かった。また、自宅看取りの場合には病院での看取りの場合と比較して、リビング・ウィル（人生の最終段階における事前指示書）を有する比率が有意に高い結果となった。

また、死の 1 週間前に多くみられた徴候として、食事が摂れなくなる（約 75%）、寝ている時間が増える（約 66%）、発語が減り、発音も聞き取りにくくなる（約 52%）、死の 48 時間前に多くみられた徴候として、呼びかけても反応が鈍い（約 63%）、言語が不明瞭になる（約 47%）、死の 1 日～半日前に多くみられた徴候としては、寝たきりの人であれば足や腕など少しでも動かせるところ

をもぞもぞと動かす（約 27%）、家族や介護者が心配してタオルなどかけようとしても、手でふり払う（約 15%）などが挙げられた。自由記載に関する内容の AI 解析（ワードクラウド）結果では、100 回以上の記載があった内容として、家族、患者、本人、在宅、入院、医療、死、訪問、自宅、病院、ケア、希望が挙げられた。また、AI 因子分析（変数の標準化→固有値計算→因子分析→因子負荷量・共通性→寄与率と累積寄与率）を行った結果では、死の 1 週間前に多くみられる徴候として、身体的影響が出る徴候（寝ている時間が増える。食事が摂れなくなる。水分が飲み込みにくくなりむせやすくなる。発語が減り発音も聞き取りにくくなる。目の力がなくなり表情も乏しくなる。トイレに行けなくなる。排便や排尿を失敗する。）と、突発的対応に追われる徴候（意識障害が出てわけがわからないことを言う。興奮してバタバタと手足を動かすことがある。）に大別される可能性が示唆された。また後者の徴候については、女性 > 男性、75 歳以上 > 75 歳未満、酸素吸引あり群 > 酸素吸引なし群でより顕在化する可能性が示唆された。死の 48 時間前に多くみられる徴候に関する因子分析では、①言語、認知障害に関する徴候（呼びかけても反応が鈍い。言語が不明瞭になる。）、②脈拍、呼吸の乱れ（呼吸が浅くなり口呼吸や下顎呼吸で苦しそうになる。脈が弱くなり確認しにくくなる。不整脈になったり血圧が低下したりする。）、③体温の低下（手足が冷たくなる。顔面、皮膚、唇、粘膜や爪が青紫色になる（チアノーゼ）。）、に大別される可能性が示唆された。さらにまた、死の 1 日～半日前に多くみられる徴候に関する因子分析では、明らかな特徴は認められなかった。

次に、LightGBM (Light Gradient Boosting Machine) AI 分析アルゴリズムに基づく decision tree (決定木) モデルにより、死の徴候の合計数(死の 1 週間前+死の 48 時間前+死の 1 日前)を予測するのに重要な設問について検討した結果、「患者さんの緩和ケアの有無について教えてください」、「患者さんのリビング・ウィルの有無について教えてください」の重要度が大きく、死の徴候の予測に貢献している可能性が示唆された。

#### 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、本研究に基づく文献レビューからも、人生の最終段階の患者において多く報告されている徴候は、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、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徴候が異なっている可能性が示唆された点、人生の最終段階や看取りの段階で認められる徴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示され、当該分野の更なるエビデンス、特にわが国における更なるエビデンスの構築、集積が求められる。国内外の文献レビューを通じたこれらの体系化、類別化を継続的に進めることは貴重な知見となるだけでなく、人生の最終段階や看取りに適切に対応するなどの重要性、発展性を有していると考えられる。また、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 アンケートにより、死の1週間前、48時間前、1日～半日前にみられる徴候は多様であり、かつ因子分析の結果等からは、各時期における徴候に共通性や連鎖が認められる可能性も示唆された。こうしたアプローチをさらに大規模かつ継続的に実施して、わが国における実臨床や看取りデータを収集・解析することは、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にとどまらず、わが国における人生会議や在宅医療・ケア・看取りを一層推進する上での基盤的知見となる可能性があり、国民啓発の点でも重要な知見につながると考えられる。

#### 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徴候は、これまでの解析結果から、疼痛、呼吸困難、食思不振、嚥下障害、意識レベルの変化などが挙げられ、国内外の文献レビュー解析等から、死亡の原因疾患により人生の最終段階における徴候が異なっている可能性が示唆された。また、人生の最終段階における臨床経過や死の徴候に関するアンケート解析により、死の1週間前、48時間前、1日～半日前にみられる徴候が多様であり、各時期の徴候に共通性や連

鎖が認められる可能性が示唆された。今後こうした研究を大規模、継続的に実施することにより、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課題や特性の更なる解明につながる糸口が示された。

#### F. 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 (QMC00) 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.* 33:1097-1108, 2022
  16. Hosoi T, Yamana H, Tamiya H, Matsui H, Fushimi K, Akishita M, Yasunaga H, Ogawa S. Association between comprehensive geriatric assessment and polypharmacy at discharge in patients with ischaemic stroke: a nationwide retrospective cohort study. *EClinicalMedicine* 50:101528, 2022
  17. 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* 26:400-406, 2022
18. 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* 160:116396, 2022
  19. Yakabe M, Hosoi T, Sasakawa H, Akishita M, Ogawa S. Kampo formula Hochu-ekki-to (Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang, TJ-41) ameliorates muscle atrophy by modulating atrogenes and AMPK in vivo and in vitro. *BMC Complement Med Ther.* 22:341, 2022
  20. 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.* 22:145, 2022
  21. Hattori Y, Hamada S, Yamanaka T, Kidana K, Iwagami M, Sakata N, Tamiya N, Kojima T, Ogawa S, Akishita M. Drug prescribing changes in the last year of life among homebound older adults: national retrospective cohort study. *BMJ Support Palliat Care* 0:1-10, 2022
  22. Nakatoh S, Fujimori K, Ishii S, Tamaki J, Okimoto N, Ogawa S, Iki M. Association of pharmacotherapy with the second hip fracture incidence in women: a retrospective analysis of the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan. *Geriatr. Gerontol. Int.* 22:930-937, 2022
  23. Nomura K, Ebihara S, Ikebata Y, Umegaki H, Ooi K, Ogawa S, Katsuya T, Kobayashi Y, Sakurai T, Miyao M, Yamaguchi K, Akishita M, The Japan Geriatrics Society Geriatric Medical Practice Committee. Japan Geriatrics Society “Statement for the Use of Telemedicine in Geriatric Care-Telemedicine as a Complement to In-person Medical Practice” : Geriatric Medical Practice Committee consensus statement. *Geriatr. Gerontol. Int.* 22:913-916, 2022
  24. Nishioka S, Fujishima I, Kishima M, Ohno T, Shimizu A, Shigematsu T, Itoda M, Wakabayashi H, Kunieda K, Ohshima F, Ogawa S, Fukuma K, Ogawa N, Kayashita J, Yamada M, Mori T, Onizuka S. Association of existence of sarcopenia and poor recovery of swallowing function in post-stroke patients with severe deglutition disorder: A multicenter cohort study. *Nutrients* 14:4115, 2022
  25. Tamaki J, Ogawa S, Fujimori K, Ishii S, Nakatoh S, Okimoto N, Kamiya K, Iki M. Hip and vertebral fracture risk after initiating anti-diabetic drugs in Japanese elderly: a nationwide study. *J Bone Miner Metab.* 41:29-40, 2023
  26. Sato S, Miyazaki S, Tamaki A, Yoshimura Y, Arai H, Fujiwara D, Katsura H, Kawagoshi A, Kozu R, Maeda K, Ogawa S, Ueki J, Wakabayashi H. Respiratory sarcopenia: A position paper by four professional organizations. *Geriatr. Gerontol. Int.* 23:5-15, 2023
  27. Iki M, Fujimoto K, Nakatoh S, Tamaki J, Ishii S, Okimoto N, Kamiya K, Ogawa S. Real-world effectiveness of anti-osteoporosis medications for the prevention of incident hip and clinical vertebral fractures in patients on long-term glucocorticoid therapy: a nationwide health insurance claims database study in Japan. *Bone* 166:116605, 2023

28. Nakatoh S, Fujimori K, Ishii S, Tamaki J, Okimoto N, Ogawa S, Iki M. Association between pharmacotherapy and secondary hip fracture in a real-world setting: a nationwide database study. *J Bone Miner Metab.* 41:248-257, 2023
29. Hosoi T, Yakabe M, Sasakawa H, Sasako T, Ueki K, Kato S, Tokuoka S, Oda Y, Abe M, Matsumoto T, Akishita M, Ogawa S. Sarcopenia phenotype and impaired muscle function in male mice with fast-twitch muscle-specific knockout of the androgen receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 120: e2218032120, 2023
30. Yakabe M, Shibasaki K, Hosoi T, Matsumoto S, Hoshi K, Akishita M, Ogawa S. Validation of the questionnaire for medical checkup of old-old (QMC00) score cutoff to diagnose frailty. *BMC Geriatr.* 23:157, 2023
31. Ide H, Akehi Y, Fukuhara S, Ohira S, Ogawa S, Kataoka T, Kumagai H, Kobayashi K, Komiya A, Shigehara K, Syuto T, Soh J, Tanabe M, Taniguchi H, Chiba K, Matsushita K, Mitsui Y, Yoneyama T, Shirakawa T, Fujii Y, Kumano H, Ueshiba H, Amano T, Sasaki H, Maeda S, Mizokami A, Suzuki K, Horie S. Summary of the Clinical Practice Manual for Late-Onset Hypogonadism. *Int J Urol* 2023. doi: 10.1111/iju.15160. 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
10. 小川純人: 高齢者のフレイル・サルコペニアと骨粗鬆症. 第138回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会, 名古屋, 2022. 4. 9.
11. 小川純人: 人生100年時代における住まいのあり方. 第64回日本老年医学会学術集会, 大阪, 2022. 6. 4.
12. 小川純人: ポストコロナとサルコペニア・フレイル. 第76回日本栄養・食糧学会大会, 神戸, 2022. 6. 11.
13. 小川純人: フレイルを総括する. 第22回日本抗加齢医学会総会, 大阪, 2022. 6. 18.
14. 小川純人: 骨粗鬆症治療ターゲットとしてのサルコペニア/フレイルの重要性, 第24回日本骨粗鬆症学会, 大阪, 2022. 9. 2.
15. 小川純人: サルコペニア・フレイル. 第24回日本骨粗鬆症学会, 大阪, 2022. 9. 4
16. 小川純人: コロナ禍・宇宙時代でのメンズヘルス. 第22回日本メンズヘルス医学会, Web, 2022. 9. 17.
17. 小川純人: 高齢者トータルケアにおける転倒・フレイル対策と抗凝固療法. 日本転倒予防学会第9回学術集会, 横浜, 2022. 10. 16.
18. 小川純人: 高齢者のサルコペニア・フレイルとホルモン・栄養. 第9回日本サルコペニア・フレイル

ル学会大会, 草津, 2022. 10. 29.

19. 小川純人: 高齢者トータルケアにおけるフレイル対策と抗凝固療法. 第34回日本老年医学会四国地方会, 高知, 2023. 2. 12.

20. Ogawa S: Age-related sarcopenia and frailty with its nutritional prevention. The 8th ASIAN CONFERENCE for FRAILITY AND SARCOPENIA Nagoya, Japan, 2022. 10. 27.

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし