

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 東京大学医学部附属病院 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・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。

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・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、その後システムティック・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の参画により解析を進める。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、体系化を行う。

（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それぞれにおける倫理委員会によって承認された。

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, サイン) にて 92 文献、医中誌（検索式：終末期, 兆候) 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。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、ならびに文献内容を精査しエビデンスとなる文献を抽出している。

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、現在までに約 440 名のリビング・ウィル受容協力医師からの回答を収集できている。現在、WEB アンケート回答内容の解析を開始しており、（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 手法も活用するなどして、同アンケート回答内容の分析

を進めている。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、死の兆候の合計数(死の1週間+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、死の兆候の予測に貢献している可能性が示唆された。最終的には、わが国における臨終の徴候や臨床経過のパターンとその特性について体系化につながり得る知見を得たい。

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、国内外の文献レビュー等の解析などから、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、現在リビング・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を実施しており、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や特性等が明らかになる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. 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

3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. 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
 18. Yakabe M, Shibasaki K, Hosoi T, Matsumoto S, Hoshi K, Akishita M, Ogawa S. Validation of the questionnaire for medical checkup of old-old (QMCOO) score cutoff to diagnose frailty. *BMC Geriatr.* 23:157,2023
 19. 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：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.
 2. 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.
 3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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・フレイル学会大会, 草津, 2022.10.29.
 10. 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.
 11. Ogawa S: Age-related sarcopenia and frailty with its nutritional prevention. The 8th ASIAN CONFERENCE for FRAILTY 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