

氏名（本籍）	細井 崇弘		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第	9953	号
学位授与年月	令和 3 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	非がん患者における臨終期の身体徴候，バイタルサインの変化，血液検査データおよびそれらを用いた臨終期の予後予測モデルの開発		
主査	筑波大学教授	医学博士	小池 朗
副査	筑波大学教授	医学博士	石井 幸雄
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	森 隆浩
副査	筑波大学准教授	博士（保健学）	浅野 美礼

## 論文の内容の要旨

細井崇弘氏の博士学位論文は、非がん患者において臨終期の身体徴候、バイタルサインの変化、血液検査データに着目し、これらを用いた臨終期の予後予測モデルの開発を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

第一章では、著者は非がん患者に対する臨終期の緩和ケアの重要性と生命予後予測の意義について、関連する先行研究の結果をまとめている。末期がん患者においては、経口摂取不良などの臨終期の臨床徴候が報告されており、身体徴候等の客観的データを用いた週～日単位の予後予測ツールが開発されており、その精度も比較的高いと述べている。一方非がん患者においても、臨終期の緩和ケアは重要であり、医療従事者は臨終期を正確に判断する必要があるが、非がん患者の臨終期の予後予測に関する報告は少なく、特に、死が迫った週～日単位の予後予測に関してはほとんど報告がないと述べている。

第二章では、著者が医療機関の内科病棟で死亡した非がん患者 47 例を対象として行った後方視的観察研究（研究 1）の方法と結果を示すとともに、考察を述べている。著者は、提供された食事の摂取量が数口以下となった日（すなわち経口摂取不良日）をカルテから調べるとともに、その日に最も近い血液検査所見とバイタルサインを調査した。その結果、対象患者は、経口摂取不良が出現してから 16.5 日（中央値）で死亡しており、経口摂取不良出現後の生存期間は、経口摂取不良出現日の Shock Index (SI: 脈拍/収縮期血圧)  $\geq 1.0$  のみが有意に関連することを示している。この研究は臨終期にある非がん患者を対象とした初の研究であるが、後方視的観察研究であることなど、研究の限界に関しても考察している。

著者は研究 1 の対象を用いて 2 次データ解析を行い（研究 2）、その結果を第三章に示している。具体的な方法としては、対象者のバイタルサイン（血圧、脈拍、SpO<sub>2</sub>、体温）を死亡 7 日前から約 12 時間毎に調査し、平均値をプロットし、更には調査区間を死亡前 7～3.5 日と死亡前 3 日以内の 2 区間に分割し、それぞれの区間において、時間を固定効果、患者をばらばら効果とした線形混合モデルを用い、固定効果の回帰係数に関する t 検定を行っている。結果として、著者は非がん患者の死亡前 7～3.5 日には、どのバイタルサインにも有意な変化は認められなかったが、死亡前 3 日以内は血圧および SpO<sub>2</sub> が

有意に低下することを示している。本研究は非がん患者の臨終期のバイタルサインの変化を明らかにした探索的研究であり、がん患者と非がん患者の臨終期の経過が同様である可能性を示した点で臨床的に意義があるが、後方視的観察研究であることに起因する研究の限界も述べている。

研究1、2を踏まえ、著者は2018年11月1日～2020年7月31日の期間に医療機関に入院した20歳以上の非がん患者を対象とした前向き研究（研究3）を行い、その詳細を第四章に示している。具体的には、対象者の経口摂取が数口以下となった時点から約12時間毎に、身体徴候（死前喘鳴、下顎呼吸、橈骨動脈触知不良、呼びかけに対する反応低下、視覚刺激による反応低下、頸部過伸展、Cheyne-Stokes呼吸、無呼吸、末梢チアノーゼ、閉眼不能、鼻唇溝消失）を評価するとともに、死亡前7日、3日に最も近い時点の血液検査結果を調査している。著者は、304例の対象のうち、除外基準に該当する症例を除外した計47例において解析している。平均年齢は85.0±9.5歳、14例（31.1%）が男性であり、入院時主病名は呼吸器疾患が26例（55.3%）と最多であったことを示している。死亡7日前と比較し死亡3日前の血液検査では、好中球数、K、CRP、BUNの上昇およびA1bの低下を認めたとしている。また、SpO<sub>2</sub>とSIは死亡7.0日前、呼吸数は死亡4.5日前、収縮期血圧と拡張期血圧は死亡1.5日前から有意な変化があったことを示している。著者は、更に身体徴候とSIを用いた臨終期の非がん患者の予後予測モデルの作成を試み、「下顎呼吸 or 橈骨動脈触知不良 or SI>1.0のいずれか1つが出現」のモデルは7日以内の死亡の予測精度が81.9%であることを明らかにしている。一方、「閉眼不能 or 下顎呼吸 or 末梢チアノーゼ or 橈骨動脈触知不良」のモデルは、72時間以内の死亡の予測精度が62.4%であることも示している。著者は、本研究の考察として、「下顎呼吸 or 橈骨動脈触知不良 or SI>1.0」の予測モデルは、非がん患者の7日以内の死亡をある程度正確に予測できる可能性があるが、72時間以内の死亡の予測精度を上げるためには、本研究で用いた観察項目以外の身体所見や血液検査データを調査する必要があることを述べている。

第五章では、著者は研究1～3の結果を総括し、今後の展望を述べている。

## 審査の結果の要旨

### （批評）

本論文は、臨終期にある非がん患者の臨終期の徴候を前向きに観察した初の研究であり、下顎呼吸、橈骨動脈触知不良、SI>1.0のいずれか一つが出現した場合は7日以内の死亡を高い精度で予測できることを明らかにした、臨床的価値の高い研究である判断される。本研究は、病棟看護師の多大な協力なくしては遂行できず、臨床現場における多職種連携の重要性を示した点でも意義深い。得られた結果は、医療従事者のみならず、臨終期にある非がん患者とその家族のメリットにもつながることが今後期待される。

令和3年1月7日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。