

筑波大学

博士（医学）学位論文

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

2020

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

細井 崇弘

目次

第1章 背景・目的	6
1. 非がん患者に対する緩和ケアの重要性	7
1-1. 緩和ケアの定義とニーズ	7
1-2. 非がん患者に対する緩和ケア	8
2. 臨終期の緩和ケアと予後予測の意義	12
2-1. 臨終期の緩和ケアの意義	12
2-2. 臨終期の予後予測の意義	14
3. がん患者における臨終期の徴候と予後予測ツール	16
3-1. 末期がん患者の臨終期の症候, バイタルサインおよび血液検査データ	16
3-2. がん患者の短期の予後予測ツール	21
4. 非がん患者における臨終期の予後予測	24
4-1. 非がん患者の終末期の臨床経過	24
4-2. 非がん患者における予後予測ツール	25
5. 本研究の意義と目的	27
5-1. 本研究の意義	27
5-2. 本研究の目的	28
第2章 【研究1】非がん患者の経口摂取不良の出現時期及びその後の生存期間に関連する因子の探索	29
1. 背景と目的	30
2. 方法	31
2-1. 研究デザイン	31
2-2. 対象	31

2-3.	調査期間	31
2-4.	取り込み基準・除外基準	31
2-5.	サンプルサイズの推定	32
2-6.	解析対象基準.....	32
2-7.	測定項目	32
2-8.	統計解析	34
2-9.	倫理的事項	34
3.	結果.....	35
3-1.	基本属性(表 2)	35
3-2.	経口摂取不良の出現日の血液検査データおよびバイタルサイン(表 3).....	35
3-3.	経口摂取不良の出現日からの生存期間に関連する因子(表 4,5).....	36
4.	考察.....	37
4-1.	結果のまとめ.....	37
4-2.	非がん患者における経口摂取不良が出現する時期	37
4-3.	SI と非がん患者の臨終期の予後予測.....	37
4-4.	本研究の限界および今後の展望.....	38
4-5.	総括	39
第 3 章	【研究 2】非がん患者の臨終期のバイタルサインの変化	40
1.	背景と目的	41
2.	方法.....	42
2-1.	研究デザイン.....	42
2-2.	対象	42
2-3.	調査期間	42

2-4. 取り込み基準・除外基準	42
2-5. 測定項目	43
2-6. 統計解析	43
2-7. 倫理的事項	44
3. 結果	45
3-1. 基本属性(表 6)	45
3-2. 死亡前 7 日間のバイタルサインの変化(図 4).....	45
4. 考察	46
4-1. 結果のまとめ	46
4-2. 末期がん患者と非がん患者における臨終期のバイタルサインの変化との比較	46
4-3. 本研究の限界および今後の展望.....	46
4-4. 総括	47
第 4 章 【研究 3】 非がん患者における臨終期の身体徴候とバイタルサインの変化およ びそれらを用いた臨終期の予後予測モデルの開発.....	48
1. 背景と目的	49
2. 方法	50
2-1. 研究デザイン	50
2-2. 対象	50
2-3. 調査期間	50
2-4. 対象者	50
2-5. 測定項目	51
2-6. 統計解析	54

2-7. 倫理的事項	55
3. 結果	56
3-1. 基本属性(表 8)	56
3-2. 死亡 7 日前, 3 日前の血液検査データ (表 9).....	56
3-3. 死亡前 7 日間のバイタルサインの変化.....	56
3-4. 各身体徴候の出現時期および出現頻度(表 10).....	57
3-5. 非がん患者の臨終期の予後予測モデル.....	57
4. 考察	60
4-1. 結果のまとめ.....	60
4-2. 臨終期の血液検査データ	60
4-3. 非がん患者の臨終期のバイタルサインの変曲点	61
4-4. 非がん患者の臨終期の身体徴候.....	62
4-5. 非がん患者の予後予測モデルの精度	63
4-6. 本研究の限界および今後の展望.....	65
4-7. 総括	66
第 5 章 結論	68
1. 研究結果のまとめ	69
2. 本研究結果の臨床的意義	71
3. 今後への展望	73
謝辞	74
出典	76
参考文献.....	78
図表	85

表 1	チャールソン併存疾患指数(Charlson Comorbidity Index).....	86
表 2	患者属性(研究 1).....	87
表 3	経口摂取不良の出現日の血液検査データおよびバイタルサイン(研究 1).....	88
表 4	経口摂取不良後の生存期間【単変量 Cox 比例ハザード解析】(研究 1).....	89
表 5	経口摂取不良後の生存期間【多変量 Cox 比例ハザード解析】(研究 1).....	90
表 6	患者属性(研究 2).....	91
表 7	臨終期の身体徴候の定義(研究 3).....	92
表 8	患者属性(研究 3).....	93
表 9	死亡 7 日前, 3 日前の血液検査データ(研究 3).....	94
表 10	各身体徴候の出現時期および出現頻度(研究 3).....	95
表 11	末期がん患者における先行研究と本研究結果の比較.....	96
図 1	3 日以内に死亡する確率の予測アルゴリズム(文献 45 より引用).....	97
図 2	Illness trajectory.....	98
図 3	経口摂取不良後の生存期間(研究 1).....	99
図 4	死亡前 7 日間のバイタルサインの変化(研究 2).....	100
図 5	死亡前 7 日間の推定平均値の推移(研究 3).....	101
図 6	7 日以内の死亡予測モデルの予測精度(研究 3).....	102
図 7	72 時間以内の死亡予測モデルの予測精度(研究 3).....	103
図 8	24 時間以内の死亡予測モデルの予測精度(研究 3).....	104
参考資料	105
参考論文	110

第 1 章 背景・目的

1. 非がん患者に対する緩和ケアの重要性

1-1. 緩和ケアの定義とニーズ

緩和ケアは世界保健機関(World Health Organization, 以下 WHO)により「全ての生命を脅かす病に関連する問題に直面している患者とその家族に対し、痛みやその他の身体的・心理社会的・スピリチュアルな問題を早期に見出し、的確に評価を行い対応することで苦痛を予防し和らげることを通して、Quality of Life (QOL)を向上させるアプローチである」と定義されている(2002年)(1)。WHOは、がんや非がん疾患など疾患名を問わず、生命を脅かす全ての疾患の患者・家族を対象とした緩和ケアの普及を国レベルで取り組む事を勧告している(1)。

先進国を中心とした高齢者人口の増加に伴い、がん患者及びその他の生命を脅かす慢性疾患の罹患者数は増加しており、緩和ケアのニーズは高まっている。Morinら(2017年)によれば、ヨーロッパ及びアメリカを含む12か国における国勢調査の結果を基にした緩和ケアのニーズに関する国際比較研究において、全死亡患者の38.0%~74.0%が緩和ケアを必要としていた(2)。イギリスでは、2014年の全死亡患者のうち約75%が緩和ケアを必要としていたと報告されており、2011年~2014年と同じ割合で緩和ケアを必要とする患者が増えた場合、2040年には患者数として約1.5倍に増えると推測されている(3)。特に85歳以上の高齢者においては、緩和ケアを必要とする患者数は約1.6倍となり、認知症患者では約3.7倍になると考えられている。

日本における緩和ケアは末期がん患者を対象として導入され、以後がん患者に対する緩和ケアを中心に発展してきた(4)。我が国の緩和ケアのニーズがどの程度あり、それが今後どのように推移するかに関する報告はない。しかし、我が国において専門的な緩和ケアを利用しているがん患者の割合は約 24%であり(5)、緩和ケア病棟で亡くなるがん患者の割合は約 8%にすぎないことなどから(6)、がん患者ですら専門的緩和ケアを十分に享受できていないのが現状である。近年、我が国の高齢者人口は大幅に増加し、国の推計では死亡者数は 2017 年度に比べると 2030 年には 30 万人～40 万人増え年間 160 万人以上に上ると推測されている(7)。高齢多死社会を迎える日本において、疾患を問わず緩和ケアのニーズが増していくのは他国のデータから明らかであり(2, 3)、我が国において緩和ケアの普及は重要な課題の一つである。

1-2. 非がん患者に対する緩和ケア

(1)非がん患者に対する緩和ケアの必要性

緩和ケアはがん患者を中心として発展してきたが、近年、慢性疾患を抱える非がん患者に対する緩和ケアに注目が集まっている。

欧米の研究から(8, 9)、非がん患者の多くが苦痛を感じたまま死を迎えていたことが明らかになっている。がん患者と非がん患者の終末期の症状の比較に関する 2 つのシステムティックレビューによれば、両者には様々な苦痛症状がほぼ同程度に出現し(10, 11)、非がん

患者はがん患者よりも身体的苦痛が多かった(12)。オーストラリアの横断研究(2018年)では高齢者に特徴的な多疾患併存状態の患者は終末期の苦痛の頻度、程度が高いことが指摘されている(13)。

このように、非がん患者は多くの苦痛を抱えておりがん患者と同等あるいはそれ以上の緩和ケアを必要としている可能性が高い。2011年にWHOは非がん高齢者に対する質の高い緩和ケアの普及及び啓発を推奨し(14)、非がん患者の緩和ケアの普及・啓発の必要性が世界的にも認識されつつある。

(2)非がん患者に対する緩和ケアの世界的動向

非がん疾患に対する緩和ケアの拡充は世界的にも重要な課題の一つであるが、諸外国の研究結果から、その提供体制は未だ不十分であると言われている。

ヨーロッパの143の緩和ケア提供施設の3013人の患者を対象とした横断研究(2006年)によれば、緩和ケアを受けている患者のうち非がん患者の割合はわずか6%であった(15)。様々な研究結果から世界では緩和ケアチームが非がん疾患に関わっている割合は0-50%で平均20%程度とされており(16, 17)、多くの国々で非がん患者に対する緩和ケアの提供体制は不十分でそのニーズに十分対応できていない(18)。

このように、非がん患者に対する緩和ケアは世界的に必要性が認識されているものの、その提供体制は未だ多くの国で不十分であり、各国の状況に応じた早急な普及啓発が必要と

考えられる。

(3)日本における非がん患者の緩和ケアの現状と課題

我が国において緩和ケアを必要としている非がん患者数を調査した研究は報告されていないが、日本の人口動態統計などから今後一層の需要増大が予想される。

日本の 2018 年の人口動態統計によると、年間死亡者数 134 万 2482 人のうち、がんによる死亡者数は 37 万 3547 人(27.4%)である。一方、心疾患、老衰、脳血管疾患、呼吸器疾患(肺炎や慢性閉塞性肺疾患)、神経系疾患(パーキンソン病やアルツハイマー型認知症)、腎不全患者による死亡者数は合計 60 万 5703 人であり、死因の 45.1%は非がん疾患に相当する(19)。したがって、日本においても終末期において緩和ケアを必要としている患者はがん患者よりも非がん患者の方が多いと推測される。

日本の非がん患者への緩和ケアの提供には多くの課題がある。日本緩和医療学会の代議員 196 人を対象としたアンケート調査(2016 年)では(20)、回答者の 99%が非がん疾患に対する緩和ケアの重要性、必要性を認識していた。一方で、回答者の約 80%が非がん患者の緩和ケアの提供に困難感を抱えていることが明らかとなった。半数以上の医療従事者が困難であると考えていることは、「予後の予測」、「回復可能な状態、あるいは終末期かどうかの判断」であった。米国での緩和ケア普及のための課題に関するレビュー文献でも、非がん患者への緩和ケア提供に関して「慢性疾患を支援する医療介護従事者への緩和ケア教育が不

十分であること」，および「慢性疾患患者の予後予測が難しいこと」が課題として挙げられている(21)。

以上述べたように，今後日本における非がん患者の緩和ケアのニーズは高まっていくが，その提供には様々な課題がある．今後，緩和ケアを必要とする終末期の非がん患者を同定する方法や，非がん患者の予後予測に関する研究の重要性が増していくと考えられる．

2. 臨終期の緩和ケアと予後予測の意義

緩和ケアの対象となる期間は、疾患の診断前から始まり、治療過程、そして症状が不可逆的かつ進行性であらゆる治療による治癒や改善が望めずに近い将来に死が不可避となった状態となる終末期(月単位以下の予後)、死の直前である臨終期(週～日単位以下の予後)、さらには患者の死後までの全ての期間である。なかでも臨終期のケアは緩和ケアの重要な要素の一つであり、臨終期における患者・家族への適切な医療・ケアの提供には、正確な予後予測が必要不可欠である。以下では、臨終期の緩和ケアの意義、予後予測の意義に関する最近の知見を述べる。

2-1. 臨終期の緩和ケアの意義

緩和ケア領域において臨終期のケアは重要な要素の一つである。一般的に「臨終期」に明確な定義はないが、死亡前の不可逆的な機能の低下を来す時期であり、予後1週間～数日以内の時期を指すことが多い。

緩和ケアにおける最も重要な目標の一つに、患者にとって望ましい死を達成することがある(22, 23)。日本人にとっての終末期のQOLの在り方、望ましい死の概念を調査した全国規模の調査によれば(24, 25)、患者自身が望んだ場所で過ごすことや、死の前に家族など大切な人と意義のあるコミュニケーション(別れや感謝を伝えるなど)を取れることは多くの人が共通して終末期に望む概念の一つとされている。患者に死が差し迫っていることを医

療従事者が認識することは、患者・家族の希望に合わせた質の高いケアを提供する上で非常に重要なステップであり、近年では臨終期の緩和ケアに関する世界的なガイドラインも複数報告されている(22, 23).

家族が予期しない時期に突然患者を失い、患者の死に対する心の準備が出来ていなかった場合、遺族は後悔や怒り、罪悪感に苛まれることが明らかになっている(26). 日本の緩和ケア病棟を利用したがん患者の遺族 965 人を対象とした質問紙調査(2017 年)によれば(27), 90%以上の家族が患者の臨終の際の立ち合いを希望しており、そのうち 52%が「絶対に立ち会いたい」と回答した. 患者の死後の遺族の抑うつ・複雑性悲嘆(通常の悲嘆反応を越えた強い反応)と臨終期の行動の関連をみた多変量解析では、「患者の臨終時の家族の実際の立ち合いの有無」は家族の抑うつ($P=0.58$)と複雑性悲嘆($P=0.46$)との関連性は同定されなかったものの、臨終期に「患者が大切な人に伝えたい事を伝えることができた」は有意に関連性が同定された(抑うつ: オッズ比(OR) $=0.42$; 95%CI: 0.26-0.69; $P=0.001$; 複雑性悲嘆: $OR=0.53$; 95%CI: 0.29-0.94; $P=0.032$).

このように、患者および家族・遺族の QOL 向上を考える上で臨終期は重要な時期である. 臨終期のケア、すなわち患者と家族が限りある大切な時間を過ごせるように医療従事者側が様々な面に配慮し、適切な医療・ケアを行うことは遺族の精神的予後の改善にもつながるため、臨床的意義がある.

2-2. 臨終期の予後予測の意義

医療従事者は患者に残された時間を正確に判断し、その情報に基づき家族等と共に話し合い、患者にとっての最善の医療・ケアの方針を考える必要がある。以下では、臨終期の予後予測の意義について家族および医療従事者の視点から述べる。

(1) 家族における予後予測の意義

アメリカで122名のがん患者の遺族を対象とした、死別4か月後、9か月後のうつ病や複雑性悲嘆の有無を調べたコホート研究(2002年)では(28)、患者の死亡を「予測していなかった」と患者の死亡後に回答した遺族は「予測できていた」者に比べて、死別4か月後、9か月後の複雑性悲嘆がそれぞれ2.55倍、1.78倍高かったとされている。また、日本の133の緩和ケア施設に入院したがん患者の遺族999人を対象とした調査(2017年)では513人(76%)の遺族が患者の死を前提とした行動を取っており、取れていなかった者と比べ病的な抑うつ(OR=0.405; 95% CI: 0.195-0.845; P=0.016)、複雑性悲嘆(OR=0.394; 95% CI: 0.185-0.84; P=0.016)は有意に低かった(29)。

このように、家族が患者に残された時間を認識し、かつ患者の死を前提とした行動を取り患者の死に備えられる事が重要である。そのため、家族にとって患者の予後に関する情報を得ることには大きな意義があると考えられる。

(2) 医療者における予後予測の意義

カナダのがんセンターで行われた後方視的観察研究(2009年)において、正確な予後予測は、急変時の対応方針の早期決定、支持的ケアプランの立案、積極的治療の差し控えと有意に相関がみられた(30).

臨終期についての医師から家族への説明に関する日本のがん患者の遺族調査(2018年)では、48%の遺族が死亡の数日から2週間前に臨終期であることを説明されており、その説明時期を77%が「ちょうどよかった」と回答した(31). 一方、同調査では臨終期の説明に関して改善すべき点も報告されており、多変量解析の結果、【先々の見通しが見つからない説明】(OR=2.24; 95% CI:1.67-3.01; P<0.001)は改善の必要性に関連しており、【明確】かつ【いつまで話せるか言及した説明】(OR=0.69; 95% CI: 0.53-0.91; p=0.009)が遺族に望まれていた.

これらの研究結果から、医療者は臨終期を正確に判断して医療・ケアの方針を決定するとともに、患者家族に対する説明においては先々に出現する徴候や症候に関しても言及し、さらに患者と家族がいつまで話が出来るかを含めた説明をすることを心がけることが望ましいと考えられる. そのためにも、臨終期の患者の症候や予後予測に関する知見の蓄積が重要であると考えられる.

3. がん患者における臨終期の徴候と予後予測ツール

末期がん患者に関しては、臨終期の症候、身体徴候、バイタルサインの変化に関する報告や、血液検査データ、およびそれらを用いた予後予測に関する研究が近年多く行われている。非がん患者の臨終期の徴候や予後予測に関する報告はほとんどないため、以下ではがん患者の臨終期の予後予測について、これまでの知見を述べる。

3-1. 末期がん患者の臨終期の症候、バイタルサインおよび血液検査データ

(1) 臨終期の症候

がん患者の臨終期における症候に関するシステマティックレビュー(1990年)によれば、少なくとも10%以上の患者が何らかの症状を呈しており、ほとんどの患者で全身倦怠感、疼痛、気力の減退、衰弱、経口摂取不良が認められ、特に経口摂取不良は50%以上の患者で出現していた(32)。他の研究では、がん患者の臨終期の症候として、呼吸困難、嚥下障害、口渇、体重減少、そして経口摂取不良が独立した予後不良因子としてあげられている(33)。経口摂取不良はがん患者を対象とした観察研究(2015年)から死亡の約7.5日前(95% CI:5.0-9.5)に出現するとされており(34)、後述する週～日単位の予後予測ツールを構成する因子の一つとしても頻繁に用いられている。

また、死亡数日前には呼吸困難(52%)、痛み(49%)、せん妄(17%)、嘔吐(8%)といった症状のいずれか一つ以上が約半数の患者に出現し、そのうち約3/4の患者に1つ、約1/4で2つ

の症状が出現する(32).

(2) 臨終期の身体徴候

日本の緩和ケア病棟に入院した 100 人のがん患者を対象とした前向き観察研究(1998 年)で、臨終期の徴候の出現率とその出現時期(平均±標準偏差(中央値))が調査され、死前喘鳴は 40%(死亡前 57±82 (23) 時間), 下顎呼吸は 95%(7.6±18(2.5)時間), 四肢末梢のチアノーゼは 80%(5.1±11(1.0)時間), 橈骨動脈触知不良は 100%(2.6±4.2(1.0)時間)で出現していた(35).

アメリカおよびブラジルの 2 つの緩和ケア病棟に入院したがん患者 357 人を対象とし、入院から退院(死亡)までバイタルサインおよび身体徴候を 1 日 2 回観察した前向き観察研究(2014 年)で、死が差し迫っている徴候とその出現日、出現率が調査された。同調査では、Performance Status の低下(死亡 4.0 日前; 95%CI: 3.5-6.0), 意識レベルの低下(死亡 7.0 日前; 95%CI: 5.5-8.5), 水分の嚥下困難(死亡 7.0 日前; 95%CI: 5.5-13.0)の 3 つは約 90%の患者で出現し死亡前 3-7 日以内に認められるものの、患者の 3 日以内の死亡に対する特異度は低いことが明らかとなった(36)。一方、無呼吸、チェーンストークス呼吸、死前喘鳴、末梢チアノーゼ、橈骨動脈触知不良、下顎呼吸および尿量の低下に関しては、出現する頻度は約 40～60%と少ないが、3 日以内の死亡に対する診断特性については橈骨動脈触知不良(陽性尤度比(LR+):15.6; 95%CI: 13.7-17.4), 下顎呼吸(LR+:10; 95%CI: 9.1-10.9), 尿量低下(LR+:15.2;

95%CI: 13.4-17.1), チェーンストークス呼吸(LR+:12.4; 95%CI: 10.8-13.9), 死前喘鳴(LR+: 9; 95%CI: 8.1-9.8)の出現は, 特異度が高いと報告されている.

このようにがん患者の臨終期に現れる徴候としては, 死亡する 3 日以上前から出現するが出現しても必ずしも死亡直前というわけではない「早期死亡徴候」と, 全員に出現するわけではないが出現すると死亡直前である可能性が高い「晩期死亡徴候」があるとされている.

(3) 臨終期のバイタルサインの変化

Hwang らによる緩和ケア病棟に入院した 181 人の患者を対象とした前向き観察研究(2013 年)において, 血圧と酸素飽和度は死亡 48 時間前に有意に低下していた(37).

Bruera らによる末期がん患者の死亡前 14 日間のバイタルサインの変化を調査した前向き観察研究(2014 年)において, 収縮期および拡張期血圧と酸素飽和度は死亡前 3 日以内に有意な低下を認め, 体温は死亡前 3 日以内に有意な上昇を認めた(38). 死亡前 3 日以内に対する診断特性として, 入院時のベースラインからの脈拍の 10/分以上の上昇は感度 34%(95% CI;33-34), 特異度 80%(95%CI; 79-80), 収縮期血圧の 20mmHg 以上の低下は感度 23%(95% CI ; 22-24), 特異度 90%(95%CI; 89-90), 拡張期血圧の 10mmHg 以上の低下は感度 26%(95%CI ; 25-26), 特異度 88%(95%CI ; 88-89), 体温の 0.5°C以上の上昇は感度 30%(95%CI ; 29-31), 特異度 83%(95%CI ; 83-84)であった. 一方で Bruera らは, バイタルサインの変化のみを用いた臨終期の予測は感度が低いため困難であり, バイタルサインをルーチンで測定

する意義は乏しいと結論付けている。

このようにがん患者の臨終期には血圧の低下，脈拍の上昇，体温の上昇を認める傾向があるものの，多くの患者でバイタルサインの変化は正常範囲内であり，バイタルサインのみではがん患者の臨終期を予測する事は困難であると考えられる。

(4) 臨終期の血液検査データ

末期がん患者の死亡 1 か月以内の血液検査データに関するシステマティックレビュー(2017年)では，予後不良因子として以下に示す血液検査データが指摘されている(39)。

Grade A evidence (High) : リンパ球数，白血球，血清アルブミン，血清 Na，C-reactive protein(CRP)，尿素窒素，alkaline phosphatase (ALP)

Grade B evidence (Moderate) : 血小板数，血清プレアルブミン，ビタミン B12，血清ビリルビン， aspartate aminotransferase (AST)，alanine aminotransferase (ALT)，international normalized ratio(INR)，lactate dehydrogenase (LDH)，コレステロール，尿酸，偽性コリンエステラーゼ

Grade C evidence (Low) : interleukin 16 (IL-6)，soluble tumor necrosis factor receptor 1 (sTNF-

r1), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), IL-18, transforming growth factor (TGF- β 1), macrophage migration inhibitory factor (MIF), interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), IL-1 β , IL-6, 血沈, ヘモグロビン, クレアチニン, Ca, Mg, 血糖

また, 週単位以下の予後のがん患者における血液検査データについて, 白血球, 血小板, CRP, 尿素窒素, 尿酸, ALT, LDH, Na, および IL-6 の上昇が認められたと報告されているが, 論文数が乏しく, かつほとんどの研究で経時的な測定はなされていなかった(39).

このようにがん患者の臨終期の血液検査データに関しては, 様々な予後不良因子が報告されている.

3-2. がん患者の短期の予後予測ツール

がん患者に関しては、中期から短期の予後予測ツールが多く開発されている。2017年および2019年のシステマティックレビューによれば(40, 41), がん患者の短期の予後予測ツールとして有用性が高いものとして、週単位の予後予測ツールである Palliative Prognostic Index (PPI) (42), PiPs model (prognosis in palliative care study predictor models) (43), 死亡7日以内を予測する Objective Palliative Prognostic Score (OPPS)(44), そして死亡前3日以内の予後予測モデルである Hui らのアルゴリズム(45)がある。

(1) 死亡2~3週間以内の予後予測ツール

PPI は、がん患者の3週間以内、6週間以内の生存予測をするために日本で1999年に開発されたツールである(42)。評価因子として、経口摂取の低下、浮腫、安静時呼吸困難、せん妄、Palliative Performance Scale(以下、PPS)(活動性、自覚症状、ADL、意識レベルを評価する)があり、それぞれに割り当てられた得点の合計得点が6点よりも大きい場合は患者が3週間以内に死亡する確率は感度80%、特異度85%とされている(42)。

PiPs model は2011年に開発され、原発巣、遠隔転移、肝転移、骨転移、さらに食欲不振、倦怠感、呼吸困難、嚥下困難、体重減少、performance status、脈拍数、認知機能および検査所見(白血球、好中球数、リンパ球数、血小板数、尿素窒素、ALT、ALP、アルブミン、CRP)を評価して得点化し、14日以内、15日~55日、56日以上 of 予後予測をするツールである(43)。Receiver operating characteristic (ROC)曲線の Area under the curve(AUC)は0.79-0.86と報

告されているが、計算式が複雑なため専用の Web サイトにアクセスする必要があること、評価者の経験や臨床能力に影響される患者の症状や状態、医師の主観的予後予測の評価因子も含まれている点が短所として指摘されている(46).

(2) Objective Palliative Prognostic Score (OPPS)

OPPS は客観的データのみを用いた短期の予後予測ツールであり、台湾の研究チームにより 2015 年に開発された(44). 評価因子として、脈拍 >120 /分、白血球数 $>11,000/\mu\text{l}$, 血小板数 $<130,000/\mu\text{l}$, 血清クレアチニン $>1.3\text{ mg/dl}$, 血清カリウム $>5\text{ mg/dl}$, 化学療法歴の 6 つの客観的指標があり、3 項目以上該当した場合死亡 7 日以内である感度が 68.8%, 特異度 86.0%であり陰性的中率が 91.4%と報告されている. 主観的評価因子を含まず比較的高い陰性的中率であるが、単施設における研究であること、さらに外的妥当性は証明されておらず、緩和ケア病棟に入院したがん患者以外への適応に関しては今後の追加研究が必要とされている.

(3) 死亡前 3 日以内の予後予測ツール

上述した週単位の予後予測ツールとは異なり、死亡前 3 日以内を予測するツールは身体徴候、身体所見が利用されている. 米国とブラジルで行われた The Investigating the Process of Dying study(2014 年)では、357 人の緩和ケア病棟に入院したがん患者の 62 の身体徴候の

出現率、診断特性が調査された(34,36). Hui らはこれらの研究結果をもとに、再起分割解析 (Recursive partitioning analysis)を行い3日以内の死亡を予測するアルゴリズムを作成した(45). これは、鼻唇溝の消失の有無、PPS、および3-1(2)で述べた「晩期死亡徴候」の数の組み合わせで3日以内に死亡する確率を予測する(図1). $PPS \leq 20\%$ で鼻唇溝の消失がある時の3日以内に死亡する確率は94%、無いときは42%である. PPSが30~60%のときの3日以内に死亡する確率は16%、PPSが70%以上の時は3%である. さらに、晩期死亡徴候の数を含めると、鼻唇溝の消失が無い場合、晩期死亡徴候が2つ以上あれば3日以内に死亡する確率は62%、1つ以下では32%となる. またPPSが30~60%の時、晩期死亡徴候が2つ以上あれば3日以内に死亡する確率は26%、1つ以下では14%となる.

以上述べてきたように、末期がん患者に対しては週~日単位の予後予測ツールが多く開発され、その精度も比較的高い. これらの研究結果をどのように臨床的に応用するかについては今後の研究が必要であるが、医療者はがん患者に対しては正確に患者の臨終期を判断し、患者や家族に対して適切なケアを提供する事が可能になってきていると考える.

4. 非がん患者における臨終期の予後予測

非がん患者の緩和ケアにおいても臨終期に家族が同席したり、意味のある別れが出来たりすることはがん患者と同様に重要であると考えられ、医療者はそれを正確に判断する必要があるが、非がん患者の臨終期の徴候や予後予測に関する報告は少ない。以下では、がん患者と非がん患者の臨床経過の違い、さらに現時点での非がん患者の予後予測に関する知見を述べる。

4-1. 非がん患者の終末期の臨床経過

終末期の病状の進行に伴ってどのように身体的機能が変化するかを示した軌跡(Illness trajectory)については、2003年に提唱された類型がよく引用されている(図2)(47)。

がん患者では比較的全身の機能が良好に保たれる期間が長く、死亡1~2か月前に全身倦怠感の増悪、ADLの低下、痛みや呼吸困難の増悪、経口摂取不良などが認められ、その後急激に悪化するパターンが多く、予後予測や緩和ケアの導入が比較的容易な事が多い。

一方、非がん疾患においては、突然死を除けば以下に述べる2つの臨床経過がある。

① 臓器不全パターン

急性増悪と寛解を繰り返しながら、身体的機能のベースラインが徐々に低下していくパターンで、最終的には比較的急激な経過で突然死の様相を呈する事が多い。Chronic

Obstructive Pulmonary Disease(COPD)や慢性心不全, 肝不全などがこの軌跡をたどる.

② 認知症・虚弱(フレイル)パターン

年単位で身体機能が低下していくパターンであり, 約 6~8 年前後の長い経過をたどることが多く, 認知症や老衰, さらに多疾患併存状態の患者などがこの軌跡をたどる.

このように, 非がん疾患は急性増悪と寛解を繰り返す, あるいは身体機能の低下が年単位で進行して慢性的な経過が多いなど, どの時期からが終末期であるかを推定しづらく, 正確な予後を推測しづらいという特徴がある.

4-2. 非がん患者における予後予測ツール

非がん患者の疾患特異的な予後予測に関しては, いくつかの報告がある.

例えば COPD に関しては, Body-mass index(B), 気道閉塞の程度(O), 呼吸困難(D), および運動耐容能(E)の 4 つの因子を評価し, それぞれの因子に割り当てられた得点の合計得点から 1 年後の死亡を予測する BODE index(2004 年)があり, スコアが 1 点上がるごとに死亡リスクが 1.34 倍(95% CI 1.26-1.42; $P<0.001$)に上昇する(48). 慢性心不全に関しては, 年齢, New York Heart Association(NYHA)心機能分類, 薬剤, 生化学指標, 植え込み型デバイスの有無などの評価因子を入力することで一定期間(1-5 年)における死亡のリスク予測ができるシ

アトル心不全モデル(Seattle Heart Failure Model : SHFM)(2006年)が多く用いられ(49), 妥当性の検証が行われてきた。さらに肝硬変患者に対しては, プロトロンビン時間, 総ビリルビン値, クレアチニン値からなる計算式から 3 か月の生存率を予測する Model for End-stage Liver Disease (MELD)スコア(2006年)が用いられることが多い(50)。

しかし, これらはいずれも数か月～年単位の予後予測ツールであり, がん患者に比べると, 非がん患者の死が差し迫った週～日単位の予後予測に関してはほとんど報告がない。

5. 本研究の意義と目的

5-1. 本研究の意義

非がん疾患の緩和ケアの普及は世界的にも喫緊の課題であるがその提供体制は不十分であり、その主たる原因の一つに予後予測の困難さが挙げられる。臨終期の緩和ケアは、がん患者同様に非がん患者とその家族においても重要であると考えられ、医療者は非がん疾患の臨終期を正確に判断する必要がある。

末期がん患者においては週～日単位の予後不良因子が多数報告され、それらを用いた週～日単位の予後予測ツールが多く開発されており、例えば「経口摂取不良」はがん患者の短期の予後予測ツールで多く用いられている。

臨床的には非がん患者においても「経口摂取不良」は臨終期に出現すると推測されるが、非がん患者の経口摂取不良の出現時期やその後の生存期間に関する報告はない。また、がん患者では臨終期にバイタルサインの変化が認められ短期の予後予測に用いられるが、非がん患者の臨終期におけるバイタルサインの変化については明らかになっていない。さらに、臨終期のがん患者では様々な症候や身体徴候が出現し、予後不良を示唆する血液検査データも報告されているが、非がん患者における臨終期の徴候や予後不良を示唆する血液検査データは明らかになっておらず、非がん患者の臨終期の予後予測ツールに関する報告はない。非がん患者において、客観的データを用いて臨終期を明らかにする予後予測モデルを開発することは非がん患者、家族に対する臨終期のケアの質を高め、QOLの向上につながる

と考えられる.

5-2. 本研究の目的

本研究では、非がん患者の臨終期の経過、予後に関して、身体徴候、バイタルサインおよび血液検査データの側面から検討することを目的とする.

具体的には、本研究は研究 1~3 により構成される.

【研究 1】 非がん患者の経口摂取不良の出現時期及びその後の生存期間に関連する因子を明らかにする.

【研究 2】 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する.

【研究 3】 非がん患者において臨終期に現れる身体徴候の出現頻度、出現時期を調査する.
そして、臨終期の身体徴候、バイタルサイン、ならびに血液検査データを用いて、7 日以内の死亡、72 時間以内の死亡、24 時間以内の死亡の予測モデルを開発する.

第2章 【研究1】非がん患者の
経口摂取不良の出現時期及びその後の
生存期間に関連する因子の探索

1. 背景と目的

第 1 章でも述べたように、緩和ケア領域において臨終期のケアは重要な要素の一つである(22, 23, 26-28). 臨終期の医療・ケアを患者・家族に対し適切に提供するためには正確な予後予測が必要であり、がん患者においては週～日単位の予後予測ツールが多く報告されている(42-45). 非がん患者の緩和ケアにおいても臨終期は重要であると考えられ、医療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徴候や予後予測に関する報告は少ない(51).

末期がん患者において経口摂取不良は週～日単位の予後不良因子であり、がん患者の週単位以下の予後予測ツールである **Palliative Prognostic Index** をはじめ、多くの週単位以下の予後予測ツールを構成する因子の一つとして用いられている(32, 33, 42).

「経口摂取不良」は非がん患者においても予後不良因子であると推測されるが、その出現時期に関する報告はなく、さらにその後の生存期間に関連する因子は不明である. そこで今回、非がん患者の経口摂取不良の出現時期、およびその後の生存期間に関連する因子を探索することを目的として本研究を実施した.

2. 方法

2-1. 研究デザイン

後方視的観察研究

2-2. 対象

対象は、調査期間内に茨城県内の A 病院の内科病棟に入院した 20 歳以上の患者とした。

A 病院は許可病床数 191 床で、茨城県東部の二次医療圏(約 28 万人)における地域中核病院の一つである。A 病院の内科は、領域を問わず幅広く患者を受け入れており主に急性期の患者が入院する。

2-3. 調査期間

2017 年 4 月から 2018 年 4 月

2-4. 取り込み基準・除外基準

取り込み基準は、2017 年 4 月～2018 年 4 月に A 病院内科病棟で死亡した者とした。

除外基準は、病理診断、臨床診断のいずれかによって局所進行・遠隔転移のある固形がんと診断された者、入院時に経管栄養あるいは中心静脈栄養を受けている者あるいは入院中に受けた者、入院中に人工呼吸器を装着した者とした。

2-5. サンプルサイズの推定

本研究のサンプルサイズの推定は次のように行った。まず先行研究から(39, 44, 52, 53), 経口摂取不良の出現後の生存期間に関連する因子として, 血小板, アルブミン, BUN, および Shock Index (脈拍(回/分)/収縮期血圧(mmHg), 以下 SI)を予測し, 多変量解析に必要なサンプルサイズを 40-50 人と推定した。A 病院における研究対象者は 1 か月に 4-5 人程度と見積もり, 調査期間は 1 年間とした。

2-6. 解析対象基準

上記 2-4 を満たした対象者のうち, 経口摂取不良の判定には最低 3 日間を要したため(後述), 入院後 3 日以内に死亡した者は解析から除外した。

2-7. 測定項目

上記を満たした対象者の電子カルテを 1 人の研究担当者(細井)が後ろ向きに調査した。患者の基本情報として性別, 年齢, 入院時主病名, 在院日数, 合併症数(チャールソン併存疾患指数)(表 1)(54)を調査した。

終末期の患者の経口摂取量は日によって変動しながらも徐々に低下すると推測されることから, 先行研究のレビュー(35, 42, 55)および研究者間の協議の結果, 経口摂取不良の出現日を以下のステップで同定した。

1) 対象者のカルテ(看護記録等)から提供食の摂取量を入院日から確認し、初めて数口以下となった日を同定する.

2) その日以後、対象者が1日の提供食を半分以上摂取できなかった場合、その日を「経口摂取不良の出現日」と定義する.

3) 候補日が複数ある場合は、入院日から数えて最も近い日を「経口摂取不良の出現日」と定義する.

上記の過程で同定した「経口摂取不良の出現日」から死亡までの日数を調査した.

輸液については、経口摂取不良の出現日から死亡するまでの1日平均輸液量(経口摂取不良の出現日から死亡日までの総輸液量/経口摂取不良の出現日から死亡までの日数)を調査した.

また、上記の経口摂取不良の出現日の前後7日以内に採取された血液検査データのうち最もその日に近いデータを調査した. 調査する項目は先行研究を参考に(39,43,44), 白血球数(/ μ l), リンパ球比率(%), 血小板数(/ μ l), CRP(mg/dl), T-Bil(mg/dl), アルブミン(mg/dl), LDH(IU/L), BUN(mg/dl), Cre(mg/dl), Na(mEq/l), K(mEq/l), AST(IU/L), ALT(IU/L), ALP(IU/L)とした.

また、A病院で日常的に測定されている収縮期血圧(mmHg), 拡張期血圧(mmHg), 体温($^{\circ}$ C), および脈拍(回/分)について、「経口摂取不良の出現日」に測定されたバイタルサインを記録

した。収縮期血圧および脈拍は SI に変換した。SI は先行研究を参考に(56-58), $SI < 0.7$, $0.7 \leq SI < 1.0$, $SI \geq 1.0$ の 3 つのカテゴリーに分割した。

2-8. 統計解析

患者の基本属性は記述的にまとめた。入院日当日から経口摂取量が数口以下であった患者に関しては、結果の過小評価を避けるために解析から除外した。

経口摂取不良の出現日以降の生存期間の中央値は **Kaplan-Meier** 法を用いて解析した。患者基本属性および上記測定項目と経口摂取不良の出現日からの生存期間の関連を明らかにするために **Cox** 比例ハザードモデルの単変量解析を用いた。経口摂取不良の出現日からの生存期間に独立して関連する因子を明らかにするために多変量解析を用いて解析した。単変量解析の結果 $p < 0.05$ を得た変数を選択し、全ての交絡因子を調整するために強制投入法を用いた。なお、本研究の全ての解析は **SPSS version 25** を用いて実施し、 $p < 0.05$ を統計学的有意基準とした。

2-9. 倫理的事項

本研究は、ヘルシンキ宣言と厚生労働省が定める疫学研究に関する倫理指針に従って実施した。また、A 病院の倫理委員会によって本研究の実施は承認された(承認番号: 18-0001)。

3. 結果

3-1. 基本属性(表 2)

研究期間中 82 人の患者が死亡した。入院 3 日以内に死亡した者(24 人), 悪性腫瘍の診断のついた者(5 人), 入院中に経管栄養・中心静脈栄養を受けた者(3 人), 人工呼吸器を装着した者(3 人)を除外した計 47 人を調査した。入院日より経口摂取不良であった 3 人の患者を解析から除外し, 最終的には 44 人を対象に解析した。平均年齢は 80.3 ± 9.2 歳, 24 人(54.6%) が男性であった。

入院時主病名は呼吸器疾患が 18 人(40.9%)と最多であり, 老衰を含むその他が 15 人(34.1%), 循環器疾患が 4 人(9.1%), 脳血管疾患が 2 人(4.5%), 肝疾患が 3 人(6.8%), 腎疾患が 2 人(4.5%)であった。造血器悪性腫瘍患者および転移の無い固形がん患者は含まれていなかった。チャールソン併存疾患指数は 2.8 ± 1.8 であった。平均輸液量は 1.32 ± 1.73 (L/日)であった。

患者の在院日数の中央値は 36.7 日, 四分位[6.2, 55.0]であった。経口摂取不良の出現日からの生存期間の中央値は 16.5 日, 四分位[8.3, 26.5]であった(図 3)。

3-2. 経口摂取不良の出現日の血液検査データおよびバイタルサイン(表 3)

経口摂取不良の出現日の血液検査データは, 白血球 9.77 ± 6.4 ($\times 10^3/\mu\text{L}$), Alb 2.7 ± 0.5 (g/dL), LDH 392.4 ± 725.6 (U/mL)であった。経口摂取不良の出現日のバイタル

サインは, 収縮期血圧 118.8 ± 25.8 (mmHg), 拡張期血圧 69.7 ± 16.7 (mmHg), 体温 36.8 ± 0.85 ($^{\circ}\text{C}$), 脈拍 86.8 ± 21.6 (回/分)であった。収縮期血圧および脈拍を SI に変換し 3 つのカテゴリーに分けたところ, $SI \leq 0.7$ は 20 人(45.4%), $0.7 \leq SI < 1.0$ は 19 人(43.2%), $SI \geq 1.0$ は 5 人(11.4%)であった。

3-3. 経口摂取不良の出現日からの生存期間に関連する因子(表 4,5)

Cox 比例ハザードモデルの単変量解析の結果, 血小板 (hazard ratio (HR): 0.97, 95% confidence interval (CI): 0.94-0.99), LDH (HR: 1.00, 95% CI: 1.00-1.00), 脈拍 (HR: 1.02, 95% CI: 1.01-1.04)および $SI \geq 1.0$ (HR: 9.46, 95% CI: 3.06-29.2)が経口摂取不良の出現日以降の生存期間に有意に関連していた(表 4)。多重共線性を調べた結果, 脈拍と SI に強い相関を認めため, より生存期間に関連していた SI のみを多変量解析に採用した。単変量解析の結果 $p < 0.05$ を得た変数のうち, 先行研究を参考とし(36, 42, 52), 最終的に年齢, 血小板, LDH, SI を強制投入した Cox 比例ハザードモデルの多変量解析を行った。多変量解析では, $SI \geq 1.0$ のみが経口摂取不良の出現日以降の生存期間に有意に関連していた(HR: 5.89, 95% CI: 1.71-20.1)(表 5)。

4. 考察

4-1. 結果のまとめ

非がん患者は経口摂取不良が出現してから中央値 16.5 日で死亡した。また、経口摂取不良の出現後の生存期間には、経口摂取不良の出現日の $SI \geq 1.0$ のみが有意に関連していた。

4-2. 非がん患者における経口摂取不良が出現する時期

非がん患者は経口摂取不良が出現してから中央値 16.5 日で死亡した。以下では、末期がん患者の先行研究と比較して非がん患者の経口摂取不良の出現時期について考察する。

Hui らは、357 人の末期がん患者の症候を調査した前向き研究において、食欲不振は死亡の約 7.5 日前に出現していたと報告している(95%CI : 5.0-9.5)(34)。先行研究によれば、ほとんど全ての末期がん患者は経過中に食欲不振を呈し、終末期の QOL が低下する(59, 60)。末期がん患者の食欲不振の原因は多岐にわたり、悪液質、消化器系の異常、痛みや呼吸困難、嚥下障害などの身体症状が挙げられる。表 2 に示すように、本研究における対象者の疾患、およびそれぞれの疾患の重症度は様々であり、本研究の食欲不振の原因も多岐にわたることが推測される。

4-3. SI と非がん患者の臨終期の予後予測

今回の研究結果から、SI は非がん患者が経口摂取不良となった後の短期の予後予測に有用なツールである可能性がある。

SI は以前より、救急医療の現場における予後不良因子として認識されてきた(57, 58). 近年、緩和ケア病棟に入院した末期がん患者を対象とした後ろ向きコホート研究において、SI ≥ 1.0 および意識レベルの低下は末期がん患者の死亡前 3 日以内の予後予測に有用であると報告されている(56). SI は左心機能不全を鋭敏に反映しており、重症患者における SI の持続的な上昇は循環動態の破綻を示唆していると報告されている(57). つまり、経口摂取不良の出現日の SI の上昇はその時点における非がん患者の循環動態の破綻を示唆しており、その後の生存期間に SI が関連している理由と考えられる.

4-4. 本研究の限界および今後の展望

本研究の限界はいくつか考えられる. 本研究は後方視的観察研究であり、例えば意識障害や浮腫、呼吸困難などの患者の症状を考慮しきれていない. また、Reid VL らが指摘している(39)他の血液検査データなどの潜在的交絡因子を考慮しきれていない可能性がある. 例えば、ヘモグロビン値は末期がん患者の死亡前 1 か月以内の予後不良因子としてのエビデンスレベルが低いため今回測定していないが、非がん患者に臨終期における脱水等の循環血漿量減少による上昇や慢性炎症による消耗性貧血等により変動する可能性があり、更なる検討が必要であると考えられる. また本研究は単施設研究でかつ急性期病院の患者を対象としており、さらに、降圧剤や抗不整脈薬、抗生剤、ステロイドなどのバイタルサインや生存期間に影響を及ぼす可能性のある薬剤使用の有無に関しては考慮していない. 本研究結果を

他のセッティングにおいて一般化できるかについては検討が必要であり、今後、在宅医療や老人保健施設など他のセッティングにおける検証を行う方針である。最後に、本研究では進行がん患者を対象から除外するため「病理診断、臨床診断のいずれかによって局所進行・遠隔転移のある固形がんと診断された者」を対象から除外したが、研究デザインとしては転移のない早期がん患者は対象疾患となり得た。結果的に転移の無い固形がん患者は含まれていなかったものの、対象者の除外基準としては「悪性腫瘍と診断された者」とすることが適切であったと考える。

しかし、本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り、本研究の結果は今後の非がん患者の臨終期の予後予測に新たな洞察を与えるものと考えられる。

4-5. 総括

本研究の目的は、一般的な急性期病院に入院した非がん患者の経口摂取不良の出現時期、およびその後の生存期間に関連する因子を探索することであった。非がん患者は経口摂取不良の出現後、中央値 16.5 日で死亡し、経口摂取不良の出現日の SI が経口摂取不良の出現後の生存期間に関連していた。SI は非がん患者が経口摂取不良となった後の短期の予後予測に有用なツールである可能性がある。

第3章 【研究2】非がん患者の臨終期のバイタルサインの変化

1. 背景と目的

臨終期の緩和ケアは患者および家族にとって重要であり(30, 31), 緩和ケアの提供のために正確な予後予測が医療従事者に求められている。がん患者においては終末期の様々な症状や徴候, バイタルサインの変化がこれまでも多く報告されているが, 非がん患者の死が差し迫っていることを示唆する徴候に関する報告は非常に稀である(51)。がん患者と非がん患者は終末期に異なる臨床経過をたどると報告されているが(47), 両者において臨終期の徴候に相違があるかは不明である。

バイタルサインは日常臨床でルーチンに測定されており, 末期がん患者においては短期の予後予測においても有用である(44, 56)。臨終期の末期がん患者については, 臨終期に有意にバイタルサインが変化すると報告されている(38)。臨床的には日単位の予後である臨終期の非がん患者の臨床経過はがん患者と同様であると推測されるが, 臨終期の非がん患者におけるバイタルサインの変化に関する報告はない。もし, がん患者と非がん患者で同様のバイタルサインの変化があるとするならば, がん患者における臨終期の予後不良を示唆する徴候を非がん患者の臨終期の予後予測に応用できる可能性がある。

そこで今回, 非がん患者の臨終期におけるバイタルサインの変化を明らかにすることを目的に本研究を行った。

なお, 本研究は【研究1】の2次データ解析である。

2. 方法

2-1. 研究デザイン

後方視的観察研究

2-2. 対象

対象は、茨城県内の A 病院の内科病棟に入院した 20 歳以上の患者とした。

A 病院は許可病床数 191 床で、茨城県東部の二次医療圏(約 28 万人)における地域中核病院の一つである。A 病院の内科は、領域を問わず幅広く患者を受け入れており主に急性期の患者が入院する。

2-3. 調査期間

2017 年 4 月から 2018 年 4 月

2-4. 取り込み基準・除外基準

取り込み基準は、2017 年 4 月～2018 年 4 月に A 病院内科病棟で死亡した者とした。

除外基準は、病理診断、臨床診断のいずれかによって局所進行・遠隔転移のある固形がんと診断された者、経管栄養あるいは中心静脈栄養を受けた者、入院中に人工呼吸器を装着した者とした。また、入院後 3 日以内に突然死亡した者は本研究の目的から鑑み除外した。

2-5. 測定項目

対象者の電子カルテを1人の研究担当者(細井)が後ろ向きに調査した。患者の基本情報として性別、年齢、入院時主病名、在院日数、合併症数(チャールソン併存疾患指数)(表1)(54)を調査した。

対象者のバイタルサインを死亡7日前から死亡日まで約12時間毎に調査した。A病院では血圧、脈拍、体温、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)はルーチンで最低1日2回は測定されており、解析には9時および21時に最も近い時間帯に測定されたバイタルサインを用いた。

2-6. 統計解析

本研究は研究1の2次解析である。

患者の基本属性は記述的にまとめた。死亡前のバイタルサインの変化に関しては、死亡7日前までの各バイタルサインの平均値を約12時間毎にプロットしていった。先行研究を参考に(38)、区間を死亡前7日~3.5日、死亡前3日以内の2区分に分割した。

それぞれの区間において、時間を固定効果、患者を変量効果とした線形混合モデルを用い、区間内で有意な変化が認められているか、固定効果の回帰係数に関するt検定を用いて判定した。なお、本研究の全ての解析はSPSS version 25を用いて実施し、 $p < 0.05$ を統計学的有意基準とした。

2-7. 倫理的事項

本研究は、ヘルシンキ宣言と厚生労働省が定める疫学研究に関する倫理指針に従って実施した。また、A 病院の倫理委員会によって本研究の実施は承認された(承認番号:18-0001)。

3. 結果

3-1. 基本属性(表 6)

研究期間中 82 人の患者が死亡し、入院後 3 日以内に死亡した者(24 人)、悪性腫瘍の診断のついた者(5 人)、入院中に経管栄養・中心静脈栄養を受けた者(3 人)、人工呼吸器を装着した者(3 人)を除外した計 47 人を解析した。平均年齢は 81.0 ± 9.5 歳、25 人(52.1%)が男性であった。造血器悪性腫瘍患者および転移の無い固形がん患者は含まれていなかった。

入院時主病名は呼吸器疾患が 19 人(39.6%)と最多であり、老衰を含むその他が 15 人(31.3%)、循環器疾患が 4 人(8.3%)、脳血管疾患が 3 人(6.3%)、腎疾患が 3 人(6.3%)であった。チャールソン併存疾患指数は 2.9 ± 1.8 であった。

また、患者の平均在院日数は 34.6 ± 28 日であった。

3-2. 死亡前 7 日間のバイタルサインの変化(図 4)

図 4 に、A)収縮期血圧、B)拡張期血圧、C)脈拍、D)体温、E)SpO₂ の死亡前 7 日間の変化を示す。死亡前 3-7 日の区間では収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、体温、SpO₂ は有意な変化を認めなかった。一方、収縮期血圧($p < 0.001$)、拡張期血圧($p < 0.001$)、および SpO₂($p = 0.001$)は、死亡前 3 日以内に有意に低下していた。

4. 考察

4-1. 結果のまとめ

本研究の結果から、非がん患者の死亡前 3-7 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いが、死亡前 3 日以内に血圧および SpO₂ が有意に低下することが明らかになった。

4-2. 末期がん患者と非がん患者における臨終期のバイタルサインの変化との比較

Hwang らは末期がん患者における死亡前 2 日以内のバイタルサインの変化を調査し、血圧および SpO₂ が低下すると報告した(37)。同様に Bruera らによれば、末期がん患者の死亡前 14 日間のバイタルサインの変化を調査した前向き観察研究において、収縮期および拡張期血圧と酸素飽和度は死亡前 3 日以内に低下を認め、体温は死亡前 3 日以内に上昇を認めた(38)。このように、臨終期において死の直前を示唆するバイタルサインの変化は、がんや非がんなどの疾患名によらず同様である可能性がある。

4-3. 本研究の限界および今後の展望

本研究の限界はいくつか考えられる。本研究は単施設研究で、かつ急性疾患に罹患して入院した患者を対象とした研究であり、患者の全身状態およびバイタルサインは緩和ケア病棟や在宅医療など、他のセッティングに比べると不安定である可能性がある。また、本研究では抗精神病薬や副腎皮質ステロイドなどのバイタルサインに影響を与えうる薬剤の使用

の有無に関しては考慮していない。このように、本研究データは一般的な急性期病院における標準的医療を受けた患者のバイタルサインのみが反映されている。本研究結果を他のセッティングにおいて一般化できるかについては検討が必要であり、今後、在宅医療や老人保健施設等での検証や、多施設研究での検討が望まれる。

しかし、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が示唆されたことは臨床的に意義があると考えられる。

4-4. 総括

本研究の目的は、非がん患者の臨終期におけるバイタルサインの変化を明らかにすることであった。非がん患者の死亡前 3-7 日にはバイタルサインに有意な変化は認められないが、死亡前 3 日以内に血圧および SpO₂ が有意に低下した。臨終期において死の直前を示唆するバイタルサインの変化は、末期がん患者と同様である可能性がある。

第4章 【研究3】

非がん患者における臨終期の身体徴候と
バイタルサインの変化およびそれらを用いた
臨終期の予後予測モデルの開発

1. 背景と目的

患者の臨終期を正確に判断することは、患者の臨終期に携わる医療従事者、そして患者、家族にとって重要である。末期がん患者を対象とした日本の先行研究において、臨終期の患者に対する遺族の行動は遺族の精神的予後に影響することが報告されている(27)。また、臨終期についての医師から家族への説明に関する日本のがん患者の遺族調査において、医師は患者家族に対し臨終期に起こりうる徴候や症候について言及しながら、先々の見通しがつきやすい明瞭な説明をすることを心がけることが望ましいと報告されている(31)。非がん患者においても臨終期は重要であるが、非がん患者の臨終期を対象とした研究は稀であり、臨終期の身体徴候や血液検査データに関する報告はほとんどない(51)。

末期がん患者においては、Hui らによる臨終期の 62 の身体徴候の出現率、診断特性を調査した一連の研究から、臨終期の身体徴候を用いた 3 日以内の死亡を予測するアルゴリズムが報告されている(34, 36, 45)。一方、非がん患者に関する臨終期の予後予測ツールは報告されていない。

そこで、急性期病院に入院した非がん患者を対象とした前向き観察研究を行い、臨終期に現れる身体徴候の出現頻度、出現時期を調査し、さらに臨終期の身体徴候、バイタルサイン、ならびに血液検査データを用いて、7 日以内の死亡、72 時間以内の死亡、24 時間以内の死亡の予測モデルを開発することを目的とした。

2. 方法

2-1. 研究デザイン

前向き観察研究

2-2. 対象

対象は、茨城県内の A 病院の内科病棟に入院した 20 歳以上の患者とした。

A 病院は許可病床数 191 床で、茨城県東部の二次医療圏(約 28 万人)における地域中核病院の一つである。A 病院は、領域を問わず幅広く患者を受け入れており主に急性期の患者が入院する。

2-3. 調査期間

2018 年 11 月 1 日から 2020 年 7 月 31 日まで

2-4. 対象者

A 病院の内科病棟に入院した 20 歳以上の患者で以下の基準を満たす者とした。

- ① 入院時主病名が非がん疾患の増悪による者
- ② 人工呼吸器(Invasive Positive Pressure Ventilation(IPPV), Non-Invasive Positive Pressure Ventilation(NPPV)を問わない)を装着していない者
- ③ 経管栄養もしくは中心静脈栄養を受けていない者
- ④ 病理診断, 臨床診断のいずれかによって局所進行・遠隔転移のある固形がんと診断さ

れていない者

2-5. 測定項目

2-5.1. 身体徴候の観察開始基準

がん患者を対象とした先行研究において「提供食の半分以上を摂取出来ない」患者は、死亡3日前までの出現率が95%、出現時期の中央値は死亡前7.5日(95%CI: 5.0-9.5)、診断特性は感度81.1%(95%CI: 80.6-81.5)であったこと(34)、および【研究1】で非がん患者は経口摂取不良の出現後中央値16.5日で死亡していたことから、本研究でも経口摂取不良を観察開始基準に採用した。

対象患者が入院した後、各病棟の病棟責任看護師が毎日の朝の勤務時に前日の食事を確認し、提供食のうちいずれかの時間帯で1度でも摂取量が数口以下となったことを確認した場合、あるいは1日以上(3食以上)の欠食となった場合、その日から以下に述べる観察を開始した(検査、外泊などの理由による一時的な欠食の場合は除外した)。

2-5.2. 収集データ

対象患者の身体徴候およびバイタルサインを体系的に約12時間ごと(看護師の日勤帯および夜勤帯にそれぞれ1回)に測定した。バイタルサインとして血圧、心拍数、呼吸数、SpO₂、体温を測定した。複数回にバイタルサインを測定した場合は、9時および21時に最も近い記録を解析に用いた。

臨終期の身体徴候として末期がん患者を対象とした先行研究(34,36)にて死亡前3日以内に現れる徴候のうち、その陽性尤度比が5.0以上の身体徴候を選出し、以下の11項目を観察した。すなわち、呼びかけに対する反応低下、視覚刺激による反応低下、末梢チアノーゼ、下顎呼吸、死前喘鳴、頸部過伸展、閉眼不能、鼻唇溝の消失、Cheyne-Stokes呼吸、橈骨動脈触知不良、無呼吸である。それぞれの評価項目の定義を表7に示す。以上述べた身体徴候に関しては、研究責任者(細井)が開発したアセスメントシート(資料1)を用いて看護師が記録し、対象者の死後に研究責任者(細井)が回収し調査した。後述するように、測定に関わる看護師の評価の標準化を行った後に測定をした。

また、対象者の基本情報として性別、年齢、入院時主病名、併存疾患(チャールソン併存疾患指数)(表1)(54)を研究責任者(細井)がカルテから後ろ向きに収集した。

さらに、死亡7日前、3日前に最も近い日付の血液検査データのうち以下の項目をそれぞれカルテから後ろ向きに収集した。項目は、白血球数($\times 10^3/\mu\text{l}$)、リンパ球数($\times 10^9/\mu\text{l}$)、好中球数($\times 10^9/\mu\text{l}$)、血小板数($\times 10^4/\mu\text{l}$)、CRP(mg/dl)、アルブミン(g/dl)、Na(mEq/L)、K(mEq/L)、LDH(IU/L)、BUN(mg/dl)、Cre(mg/dl)、AST(IU/L)、ALT(IU/L)、T-Bil(mg/dl)、ALP(IU/L)とした。

2-5.3. 観察中止基準

上記「観察開始基準」を満たした者において、以下のいずれかを満たした場合は観察を

中止した。なお、観察中止後に再度「観察開始基準」を満たした場合は再度その時点から観察を開始した。

- ① 提供された食事を半量以上摂取可能となった日が2日間連続した場合
- ② 開始時点から60日間経過した場合
- ③ 退院・転院した場合
- ④ 観察開始後に人工呼吸器(IPPV, NPPV 問わず)管理が開始された場合
- ⑤ 観察開始後に経管栄養あるいは中心静脈栄養が開始された場合
- ⑥ 観察開始後に病理診断, 臨床診断のいずれかによって局所進行・遠隔転移のある固形癌と診断された場合

2-5.4. 評価の標準化に関する事項

研究開始の約1か月前からA病院の内科病棟で働く全看護師を対象とし、死亡前に現れる各種身体徴候に関する講義を行った(資料2)。オリエンテーションは研究責任者が行い、日程を複数日設け、全看護師が必ず1回講義に参加できるように配慮した。オリエンテーションは動画や写真を使用して解説し、各測定者間の評価のばらつきが最小限となるように配慮した。講義の最後に、各種身体徴候に関する質問の機会を設けると同時に質問用紙を配布して回収し、研究開始までに Frequently Asked Question(FAQ)を作成した。

さらに、研究開始前に2週間のパイロット調査期間を設け、その後に病棟看護師長らとともにアセスメントシートの記載方法や実際の評価における問題点を整理し改善につな

げた。研究開始後は各病棟において1か月に1度、研究責任者と病棟師長、病棟責任看護師らとともにデータサンプリングに関する疑問点やアセスメントシートの記載状況に関してミーティングを行った。なおFAQは病棟に配布し、看護師がいつでも閲覧ができるように配慮した。なお、調査期間中に新たに配属された看護師に対しては、別途身体徴候に関する説明を行う機会を設けた。

2-6. 統計解析

患者基本情報については記述的にまとめた。それぞれの身体徴候の出現頻度、および出現時期(死亡日から遡って算出)の中央値はKaplan-Meier法を用いて解析した。

死亡7日前、3日前に最も近い日の血液検査データは記述的にまとめ、線形混合効果モデルに基づき3日前-7日前の差の検定を行った。また、線形混合効果モデルに基づく各時点のバイタルサインの推定平均値をプロットし、変曲点の特定のために最大対比法に基づく検定を用いた。

客観的データを用いて7日以内、72時間以内、24時間以内の死亡を予測する予後予測モデルを作成するために、次のアルゴリズムを用いた。K個の予測因子(身体徴候等の出現または非出現)を考え、各 $t(1 \leq t < K)$ について、t個の変数のうちいずれかが出現しかつ出現後7日以内、72時間以内、24時間以内に死亡する確率(Prob_raw)のそれぞれが最大になるような変数対を特定した。予測性能の評価には10分割交差検証(10-fold cross validation)を行

い、予測精度(Prob_10fcv)が高く有用性が高い t を選択した。本研究の解析は SPSS version 25, R version 4.0, および SAS version 4.3 を用いて実施し、 $\alpha=0.05$ を統計学的有意基準とした。

2-7. 倫理的事項

本研究は、ヘルシンキ宣言と厚生労働省が定める疫学研究に関する倫理指針に従って実施した。また、A 病院の倫理委員会によって本研究の実施は承認された。(承認番号：19-0005- α)

3. 結果

3-1. 基本属性(表 8)

研究期間中 304 人の対象者の観察が行われた。観察開始後に経口摂取が改善した者(181 人), 生存退院・転院した者(50 人), 経管栄養あるいは中心静脈栄養が開始された者(9 人), 経過中に悪性腫瘍と診断された者(9 人), 人工呼吸器管理が開始された者(7 人), そして観察開始から 60 日以上経過した者(1 人)の計 257 人を除外し, 47 人を解析した。平均年齢は 85.0 ± 9.5 歳, 14 人(31.1%)が男性であった。

入院時主病名は呼吸器疾患が 26 人(55.3%)と最多であり, 認知症を含むその他非がん疾患が 7 人(14.9%), 心血管系疾患が 6 人(12.8%), 脳血管疾患が 2 人(4.3%), 腎疾患が 5 人(10.6%)であった。造血器悪性腫瘍患者および転移の無い固形がん患者は含まれていなかった。平均観察期間は 14.0 ± 15.3 日, 患者の平均在院日数は 34.6 ± 28 日であった。

3-2. 死亡 7 日前, 3 日前の血液検査データ (表 9)

表 9 に死亡 7 日前, 3 日前の血液検査データ, および t 検定の結果を示す。好中球数($t=5.269$, $p<0.001$), K ($t=2.440$, $p=0.020$), CRP ($t=2.628$, $p=0.012$), Alb ($t=-2.291$, $p=0.03$), BUN($t=2.866$, $p=0.007$)において死亡 7 日前および死亡 3 日前の血液検査データ間で有意差を認めた。

3-3. 死亡前 7 日間のバイタルサインの変化

各バイタルサインの推定平均値の推移を図 5 に示す(図 5)。線形混合効果モデルに基づく

F 検定の結果、拡張期血圧($p=0.021$)、呼吸数 ($p=0.033$)、SI ($p=0.013$)は 7 日間で有意な変化を認めていた。上記 F 検定で有意になった各バイタルサインの変曲点は最大対比法の検定の結果、SpO₂ は死亡 7.0 日前($p=0.0037$)から低下、SI は死亡 7.0 日前($p=0.0006$)から上昇、呼吸数は死亡 4.5 日前($p<0.0001$)から上昇、収縮期血圧は死亡 1.5 日前 ($p<0.0001$)から低下、拡張期血圧は死亡 1.5 日前($p=0.0003$)から低下した。

3-4. 各身体徴候の出現時期および出現頻度(表 10)

表 10 に、各身体徴候の出現時期および出現頻度を示す。頸部過伸展の出現時期の中央値は死亡 3.0 日前(95%CI : 1.2-4.8)、Cheyne-Stokes 呼吸は死亡 2.5 日前(95%CI : 0.0-5.3)であり、観察した全ての身体徴候の出現時期の中央値は死亡前 3 日以内であった。一方、死亡前 3 日以内の出現率は、呼びかけに対する反応低下が 77.8%、視覚刺激に対する反応低下が 73.3%であったが、その他の身体徴候の出現率は 13.3~42.2%であり、無呼吸は観察されなかった。また、四肢末梢のチアノーゼ、閉眼不能、橈骨動脈触知不良が出現した患者は出現後 3 日以内に 100%が死亡した。

3-5. 非がん患者の臨終期の予後予測モデル

図 6~8 に解析対象の全 47 例を訓練データとして用いて開発した予測モデルの 7 日以内、72 時間以内および 24 時間以内の死亡確率(Prob_raw)と、それぞれの予測モデルに対する交

差検証の結果(Prob_10fcv)を示す.

なお, 以下予測モデル A^{7d}(変数 a or 変数 b or 変数 c or 変数 d)は, 「変数 a, b, c, d のいずれか一つが出現した場合の死亡 7 日以内の予測モデル A」を意味し, A^{72h} は 72 時間以内の死亡の予測モデル, A^{24h} は 24 時間以内の死亡の予測モデルを意味する.

3-5.1 7 日以内の死亡の予測(図 6)

予測モデル C^{7d}(下顎呼吸 or 橈骨動脈触知不良 or SI>1.0)の 7 日以内の死亡確率(Prob_raw)は 85.1%であった. 交差検証: 10-fold cross validation の結果, 予測モデル H^{7d}(閉眼不能 or 無呼吸 or Cheyne-Stokes 呼吸 or 下顎呼吸 or 死前喘鳴 or 末梢チアノーゼ or 橈骨動脈触知不良 or SI>1.0)は Prob_10fcv = 82.4%, 予測モデル C^{7d}(下顎呼吸 or 橈骨動脈触知不良 or SI>1.0)は Prob_10fcv = 81.9%の精度であった.

3-5.2. 72 時間以内の死亡の予測(図 7)

予測モデル D^{72h}(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 72 時間以内の死亡確率(Prob_raw)は 68.1%であった. 交差検証: 10-fold cross validation の結果, 予測モデル D^{72h}は Prob_10fcv=62.4%であった.

3-5.3 24 時間以内の死亡の予測(図 8)

予測モデル D^{24h}(閉眼不能 or 死前喘鳴 or 橈骨動脈触知不良 or 末梢チアノーゼ)の 24 時間以内の死亡確率(Prob_raw)は 46.8%であった。交差検証：10-fold cross validation の結果，予測モデル G^{24h}(閉眼不能 or 死前喘鳴 or 橈骨動脈触知不良 or 末梢チアノーゼ or 頸部過伸展 or 鼻唇溝消失 or 無呼吸)が Prob_10fcv=43.6%と全モデル中で最も高く，全モデルにおいて予測精度は 50%以下であった。

4. 考察

4-1. 結果のまとめ

非がん患者において、死亡 7 日前、死亡 3 日前の血液検査データの比較において好中球数、K、CRP、BUN の上昇、および Alb の低下が認められた。また、非がん患者の死亡前 7 日間のバイタルサインについて、SpO₂ は死亡 7.0 日前、SI は死亡 7.0 日前、呼吸数は死亡 4.5 日前、収縮期血圧は死亡 1.5 日前、拡張期血圧は死亡 1.5 日前から有意な変化を認めた。さらに、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を開発し、予測モデル C^{7d}(下顎呼吸 or 橈骨動脈触知不良 or SI>1.0)の 7 日以内の死亡に対する精度は 81.9%、予測モデル D^{72h}(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 72 時間以内の死亡に対する予測精度は 62.4%であったが、24 時間以内の死亡を予測するモデルは 50%以下の精度であった。

4-2. 臨終期の血液検査データ

Reid らの末期がん患者の死亡前 1 か月以内の血液検査データに関するシステマティックレビューで、白血球、Alb、CRP、BUN は予後不良因子としてエビデンスレベルが高いと報告されており(39)、全身の慢性炎症と食欲不振、代謝・栄養障害、蛋白質の異化亢進(61)、腎機能障害(62)などの複合的要素が終末期以降のがん患者の病態に寄与しているといわれている。本研究結果でも、Alb、CRP、BUN は死亡 7 日前から 3 日前で有意な変化を認めて

いた。慢性炎症や代謝障害が非がん患者においても臨終期の病態であるかは本研究結果のみからは不明であり、入院時の血液検査データ等の臨終期以前の血液検査データを用いた経時的変化に関する検討が必要であると考え。血液学的変化については、終末期に末期がん患者ではリンパ球の減少が起こることが報告されており(63-65)、がん細胞による免疫学的異常がその主因と考えられている(43)。一方、本研究では好中球数の上昇が認められた。本研究の対象者の半数以上が肺炎等の細菌感染症に罹患していたことが理由の一つと考えられるが、病態の解明にはさらなる研究が必要である。血清 K は末期がん患者の 7 日以内の死亡を予測する Objective Palliative Prognostic Score (OPPS)を構成する因子の 1 つであるが(44)、終末期以後の予後不良因子としてエビデンスレベルは低いとされている(39)。本研究結果では血清 K は死亡 7 日前と 3 日前で上昇傾向が認められていたが、血清 K 値の平均値は 7 日前が 3.91(3.57-4.25) mEq/L、3 日前が 4.23 (3.93-4.53) mEq/L、とほとんどの例で基準値内であり、臨床的意義は乏しいと考えられる。

4-3. 非がん患者の臨終期のバイタルサインの変曲点

がん患者を対象とした前向き観察研究では、収縮期および拡張期血圧と酸素飽和度は死亡前 3 日以内に低下、体温は死亡前 3 日以内に上昇を認めており(38)、【研究 2】においても非がん患者で死亡前 3 日以内に血圧および酸素飽和度の低下を認めた。本研究でも血圧の低下は死亡 1.5 日前が変曲点であり、非がん患者においても血圧低下は死亡の 3 日以内に認

められると考えられる。一方、本研究では SpO₂ は死亡 7.0 日前から有意な変化が認められていた。本研究の対象者は表 8 に示すように呼吸器疾患、認知症、循環器疾患など多様な疾患を含んでおり、呼吸器疾患の罹患者数が相対的に多いことが相違の一因である可能性がある。呼吸数はがん患者の先行研究では死亡前 14 日間でほとんど変化が認められなかったが(38)、本研究では死亡 4.5 日前から上昇傾向が認められた。先行研究(38)における対象者のオピオイドの使用率については記載が無いが、がん患者の終末期には多くの例でオピオイドが使用されており(66)、オピオイドの使用率は高いと推測される。オピオイドには低酸素血症や高二酸化炭素血症に対する換気反応の低下や呼吸抑制作用がある。本研究の対象者におけるオピオイドの使用率はおらず、このことががん患者との呼吸数の変動の相違に寄与している可能性がある。

4-4. 非がん患者の臨終期の身体徴候

本研究結果を、Hui らが行った末期がん患者の臨終期の身体徴候に関する前向き観察研究(34, 36)と比較した(表 11)。末期がん患者において認められる臨終期の身体徴候は、非がん患者においても観察された。各身体徴候の出現時期はがん患者とほとんど同様である一方、「呼びかけに対する反応低下」、「視覚刺激に対する反応低下」以外の身体徴候は非がん患者において出現率に相違が認められた。以下、特に差の多かった「鼻唇溝消失」、「閉眼不能」、「無呼吸」について考察する。

鼻唇溝の消失は、Hui らの死亡前 3 日以内を予測するアルゴリズムで採用されている兆候であり死亡前 3 日以内の出現率は 78%であるが(45)、本研究において非がん患者では死亡前 3 日以内の出現率は 22.2%と低かった。非がん患者において鼻唇溝の消失は差し迫った死の予測には有用でない可能性がある。あるいは、先行研究は米国およびブラジルで行われた研究であり、アジア人とのそもそもの顔貌の相違や、対象者の年齢差等が影響している可能性もあり、さらなる検討が必要である。

閉眼不能は末期がん患者において死亡前 3 日以内の出現率が 87%であり、臨終期の神経-筋システムの破綻が原因であると考えられている(34)。本研究では非がん患者の死亡前 3 日以内の出現率は 20.0%であったが、出現した者は 3 日以内に 100%死亡した。閉眼不能は、出現率は低いものの非がん患者の臨終期の予後予測にも有用である可能性が示唆された。

また、末期がん患者において無呼吸は死亡前 3 日以内の出現率は 46%と報告されているが、本研究では 1 例も観察されなかった。さらに、Cheyne-Stokes 呼吸は末期がん患者では 41%、本研究では 13.3%の出現率であった。4-3 でも述べたようにオピオイドの使用率の差が影響している可能性があり、オピオイドの呼吸中枢に対する作用が相違の一因である可能性がある。

4-5. 非がん患者の予後予測モデルの精度

本研究の予測モデル C^{7d} (下顎呼吸 or 橈骨動脈触知不良 or $SI > 1.0$)の 7 日以内の死亡に対

する精度は 10-fold cross validation の結果、81.9%であった。末期がん患者の 7 日以内の死亡に対する予測モデルである OPPS の AUC は 0.82(0.75-0.89)と報告されており(44)、本研究における予測モデル C^{7d}(下顎呼吸 or 橈骨動脈触知不良 or SI>1.0)は比較的高い精度であると考えられる。観察項目が少なくかつ比較的簡便に観察できる項目であるため医療従事者は担当する患者に死が差し迫っていることを容易に判断することができ、積極的治療の中止を検討したり、患者との別れの時期が近いことを家族等の大切な方と共有したりすることで患者・家族の臨終期の QOL を向上できる可能性があり、臨床的に有用であると考えられる。

本研究の予測モデル D^{72h}(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)の精度は 10-fold cross validation の結果、62.4%であり、Hui らが報告した末期がん患者の 72 時間以内の死亡を予測するアルゴリズムの精度(80%)より低かった(45)。本研究では、先行研究(34,36)にて末期がん患者の死亡前 3 日以内に現れる徴候のうち、その陽性尤度比が 5.0 以上の身体徴候のみを選出し観察した。さらに予測精度を上げるためには、今回観察していない陽性尤度比 5.0 未満の身体徴候や、対光反射の消失の有無、12 時間毎の尿量の計測等が必要な可能性がある。さらに、本研究結果を受け、Alb, BUN, CRP, K に対して最適なデータ採取の時期、およびこれらに対し適切なカットオフ値の検討を行い、臨終期の血液検査データを用いた予後予測ツールを開発する必要があると考えられた。

本研究で開発した非がん患者の 24 時間以内の死亡を予測するモデルの精度は約 30~40% であり臨床的応用は困難である。緩和ケア病棟に入院した末期がん患者を対象とした前向

き観察研究では、臨終期の徴候の出現率とその出現時期(平均±標準偏差(中央値))は、死前喘鳴は40%(死亡前57±82(23)時間)、下顎呼吸は95%(7.6±18(2.5)時間)、四肢末梢のチアノーゼは80%(5.1±11(1.0)時間)、橈骨動脈触知不良は100%(2.6±4.2(1.0)時間)と報告されており(35)、これらの中には一時期のみ出現し消失した徴候も含まれている。非がん患者の24時間以内の死亡を予測するためには、観察頻度を増やしたり今回観察していない他の身体徴候や症候の有無について調査したりするなど、更なる検討が必要であると考えられる。

4-6. 本研究の限界および今後の展望

本研究の限界はいくつか考えられる。第一に、本研究は急性期病院の内科病棟に入院した患者のみを対象とした単施設研究であり、本研究結果を他のセッティングにおいて一般化できるかについては検討が必要である。今後、療養病床や在宅医療、老人保健施設等の他のセッティングも含めた多施設研究を検討し、予測モデルの外的妥当性を検討する方針である。第二に、抗不整脈薬やステロイド等の薬剤使用の有無、および輸液量などのバイタルサインに影響する可能性のある治療内容については考慮しきれていない。第三に、本研究では患者の観察は医師ではなく急性期病棟勤務の看護師が行っており、先行研究の主たる観察者である緩和ケア病棟勤務の看護師に比して臨終期の患者をケアする経験に差がある可能性がある。しかし、研究に参加した看護師全員に対し本研究開始前に研究代表者(細井)より動画や写真等を用いた十分なオリエンテーションを行っており、研究期間を通して疑問点

をサポートするなど評価の標準化に最大限考慮しており、本研究結果に対する影響は限定的であると考えられる。今後、医師、看護師、家族等の身体徴候の観察に関し、検者間信頼性の評価を行う方針である。第四に、本研究において取得した臨終期の身体徴候は 11 項目であり他の徴候に関しては考慮していないこと、さらに 12 時間毎の観察であったことから出現頻度を過小評価している可能性が考えられる。今後、他の身体徴候、症候、兆候に関する検証や、さらに詳細な観察研究が必要と考えられる。最後に、本研究では進行がん患者を対象から除外するため「病理診断、臨床診断のいずれかによって局所進行・遠隔転移のある固形がんと診断された者」を対象から除外したが、研究デザインとしては転移のない早期がん患者は対象疾患となり得た。結果的に転移の無い固形がん患者は含まれていなかったものの、対象者の除外基準としては「悪性腫瘍と診断された者」とすることが適切であったと考える。

しかし、本研究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、本研究結果は今後の非がん患者の臨終期の徴候、病態生理の解明や、予後予測に新たな洞察を与えるものとする。

4-7. 総括

本研究の目的は、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、および血液検査データを調査し、それらを用いた非がん患者の 7 日以内の死亡、72 時間以内の死

亡, 24 時間以内の死亡に対する予後予測モデルを開発することであった. 予測モデル C^{7d}(下顎呼吸 or 橈骨動脈触知不良 or SI > 1.0)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, 24 時間以内の死亡の予測には今回観察した臨終期の徴候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.

第 5 章 結論

1. 研究結果のまとめ

本研究では、非がん患者の臨終期の経過、予後に関して、身体徴候、バイタルサインおよび血液検査データの側面から検討した。

【研究 1】では、非がん患者は経口摂取不良の出現後、中央値 16.5 日で死亡し、経口摂取不良の出現日の SI がその後の生存期間に関連していた。SI は非がん患者が経口摂取不良となった後の短期の予後予測に有用なツールである可能性が示唆された。

【研究 2】では、非がん患者の臨終期におけるバイタルサインの変化を調査し、非がん患者の死亡前 3-7 日にはバイタルサインに有意な変化は認められないが、死亡前 3 日以内に血圧および SpO₂ が有意に低下した。臨終期において死の直前を示唆するバイタルサインの変化は、末期がん患者と同様である可能性があることが示された。

これらの結果から、非がん患者の臨終期の臨床経過は末期がん患者と同様であり、がん患者における臨終期の予後不良を示唆する徴候を非がん患者の予後予測に応用できる可能性が示唆された。そこで、経口摂取不良の出現後の非がん患者の臨終期の血液検査データ、バイタルサイン、および身体徴候について検討し、これらを用いた予後予測モデルの開発を行うことを目的として【研究 3】を実施した。【研究 3】では、非がん患者において、死亡 7 日前、死亡 3 日前の血液検査データの比較において好中球数、K、CRP、BUN の上昇、および Alb の低下が認められることが分かった。また、非がん患者の死亡前 7 日間のバイタルサインについて、SpO₂ は死亡 7.0 日前から低下、SI は死亡 7.0 日前から上昇、呼吸数は死亡 4.5

日前から上昇，収縮期血圧は死亡 1.5 日前から低下，拡張期血圧は死亡 1.5 日前から低下することが分かった．以上から，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を開発し，予測モデル「下顎呼吸 or 橈骨動脈触知不良 or $SI > 1.0$ のいずれか一つが起きた場合」の 7 日以内の死亡に対する精度は 81.9%とある程度正確に予後を予測できることが分かった．しかし，予測モデル「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いずれか一つが起きた場合」の 72 時間以内の死亡に対する予測精度は 62.4%とやや低く，24 時間以内の死亡を予測するモデルは 50%以下の精度であり，3 日以内の死亡の予測には今回観察した身体徴候以外の徴候や血液検査データを用いた更なる検討が必要であることが分かった．

2. 本研究結果の臨床的意義

非がん患者の臨終期の症候や徴候に関する先行研究はほとんどない。【研究1】で非がん患者が経口摂取不良の出現後中央値16.5日で死亡し、SIが経口摂取不良の出現後の生存期間に関連していることが示唆されたことは、非がん患者の短期の予後予測に関する研究に新たな洞察を与える結果であるといえる。さらに、これまで終末期の臨床経過はがんと非がん患者で異なると報告されていたが、より短期間、すなわち臨終期の臨床経過に相違があるかについてはほとんど知られていなかった。【研究2】では、非がん患者の臨終期のバイタルサインの変動が末期がん患者と同様であったことから、がん患者と非がん患者の臨終期の経過は同様である可能性が示唆されたことは大きな意義があると考えられる。

【研究1】【研究2】の結果から、非がん患者の臨終期の徴候を前向きに観察し、臨終期の予後予測を試みた研究が【研究3】であった。末期がん患者で報告されている死亡直前の身体徴候は非がん患者でも起こることは臨床的に経験し知られているものの、その出現率や出現時期に関して系統だった研究は報告されていない。本研究結果から、死亡直前の身体徴候は末期がん患者と同様の徴候が出現するが、その出現率にはがん患者と相違がある可能性が示唆された。さらに、「下顎呼吸、橈骨動脈触知不良、 $SI > 1.0$ のいずれか一つが起きた場合」には7日以内の死亡を高い精度で予測できることが分かったことは、非がん患者の臨終期のケアの現場に対し大きなインパクトを与える結果といえる。これらの身体徴候に関しては、観察者によっては経験が少ない可能性があり簡単なレクチャーを提供す

る必要があるかもしれないが、今回の研究で用いたような動画等を用いたレクチャーを行うことは現場スタッフの負担はそれほど大きくはなく十分実現可能であろう。以上から、本研究結果は実際の臨床現場においても実装可能な予測モデルであると考え。そして、非がん患者においてもこれらの臨終期の身体徴候の出現に注意し、もし上記徴候が出現した場合には、医療従事者は積極的な治療を中止したり、患者を個室に移動したり、死が差し迫っており患者との別れの時期が近いことを家族等の大切な方と共有することで、患者・家族にとってかけがえのない大切な時間を過ごすことができるようになり、臨終期のケアの質が向上する可能性があるだろう。

一方で、非がん患者の 72 時間以内、24 時間以内の予後予測は今回収集したデータからは精度の高いモデルは開発できなかった。しかし、72 時間、24 時間以内の死亡を予測するには今回調査した身体徴候や客観的データ以外の変数を検討する必要があることが示唆された点に関して、本研究の意義は十分あると考える。

3. 今後への展望

本研究では、非がん患者の臨終期の経過、予後に関して、身体徴候、バイタルサインおよび血液検査データの側面から検討し一定の見解を示すことができたが、本研究結果を在宅医療、療養病床や老人保健施設等の非がん患者の臨終期に応用できるかについては限界がある。今後、今回開発した予後予測モデルの予測精度の検証を、多施設において検討する必要がある。また、臨終期に現れる他の身体徴候、症候、客観的データに関する調査を追加して検討することにより、より短期間の予後予測ツールの開発に関する研究を行う必要があると考える。さらに、これら予後予測ツールの開発とともに、臨終期の予後を家族等に伝える際のコミュニケーション技法や、予後を伝えることで家族・遺族にもたらされる有益性に関する研究も並行して進めていく必要がある。

非がん患者の終末期、臨終期に関する研究は未だ発展途上である。本研究で明らかにした非がん患者の臨終期の身体徴候、症候、それらを用いた予後予測が、当該研究分野の発展の一助になれば幸いである。

謝辭

本研究を遂行し学位論文をまとめるにあたり、多くのご支援とご指導を賜りました指導教官である筑波大学大学院人間総合科学研究科地域医療教育学 前野哲博教授に深く感謝いたします。本研究を遂行するにあたり、論文の研究計画の段階から遂行、解析、そして論文執筆から投稿に至るまで、辛抱強くご指導、ご鞭撻賜りました筑波大学医学医療系 濱野淳先生、小曾根早知子先生、筑波大学医学医療系生物統計学 丸尾和司准教授に深く感謝しております。

研究実施にご協力を賜りました、恩賜財団神栖済生会病院の仲村 慶春院長、岩出 昌子看護部長をはじめ、本研究の観察に関わった全てのスタッフの皆様に深く感謝しております。

研究実施にあたり、リサーチミーティング等での多くのご意見、ご指導、ご協力を賜りました筑波大学地域医療教育学講座の大学院生、およびスタッフの皆様に心より感謝致します。

最後に、いつも笑顔で明るく、支えてくれた妻に深い感謝の意を表して、謝辞と致します。

出典

本学位論文では、以下2つの論文の内容を再利用しており、以下に詳細を記載する。

1. Takahiro Hosoi, Sachiko Ozone, Jun Hamano. Survival time after marked reduction in oral intake in terminally ill noncancer patients: A retrospective study. *J Gen Fam Med.* 2020;21(2):9-14. doi: 10.1002/jgf2.290)[PMID:32161695]に掲載された論文の内容を、John Wiley & Sons Australia 社の規定にしたがって再利用している(オープンアクセス契約).
2. Takahiro Hosoi, Sachiko Ozone, Jun Hamano. Variations in vital signs at the end of life in non-cancer patients: A retrospective study. *Ann Palliat Med.*2020;9(5):2678-83. doi: 10.21037/apm-20-1054. [PMID:32819124])に掲載された論文の内容を、AME 社の規定にしたがって再利用している (オープンアクセス契約).

参考文献

1. World Health Organization(WHO):National cancer Control Programmes:Policies and managerial guidelines,2nd ed, World Health Organization,Geneva [83-92]. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/42494>.
2. Morin L, Aubry R, Frova L, MacLeod R, Wilson DM, Loucka M, et al. Estimating the need for palliative care at the population level: A cross-national study in 12 countries. *Palliat Med.* 2017;31(6):526-36.
3. Etkind SN, Bone AE, Gomes B, Lovell N, Evans CJ, Higginson IJ, et al. How many people will need palliative care in 2040? Past trends, future projections and implications for services. *BMC Med.* 2017;15(1):102.
4. Satoru T. Development of palliative medicine in Asia. In Bruera E, Higginson I, von Gunten CF, Morita T eds. *Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care.* 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2014; 71-6.
5. Kizawa Y, Morita T, Hamano J, Nagaoka H, Miyashita M, Tsuneto S. Specialized palliative care services in Japan: a nationwide survey of resources and utilization by patients with cancer. *Am J Hosp Palliat Care.* 2013;30(6):552-5.
6. 宮下光令, 今井涼生, 渡邊奏子. データでみる日本の緩和ケアの現状. *ホスピス・緩和ケア白書.* 2013;54-69.
7. 国立社会保障・人口問題研究所. 日本の将来推計人口(平成 29(2017)年推計) 東京: 国立社会保障・人口問題研究所; 2017. Available from: http://www.ipss.go.jp/pp-zenkoku/j/zenkoku2017/pp_zenkoku2017.asp
8. A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients. The study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments (SUPPORT). The SUPPORT Principal Investigators. *JAMA.* 1995;274(20):1591-8.
9. Addington-Hall JM, Karlsen S. Age is not the crucial factor in determining how the palliative care needs of people who die from cancer differ from those of people who die from other causes. *J Palliat Care.* 1999;15(4):13-9.
10. Moens K, Higginson IJ, Harding R. Are there differences in the prevalence of palliative care-related problems in people living with advanced cancer and eight non-cancer conditions? A systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(4):660-77.
11. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31(1):58-69.
12. Van Lancker A, Van Hecke A, Verhaeghe S, Mattheeuws M, Beeckman D. A comparison of symptoms in older hospitalised cancer and non-cancer patients in need of palliative care: a secondary analysis of two cross-sectional studies. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):40.

13. Nicholson C, Davies JM, George R, Smith B, Pace V, Harris L, et al. What are the main palliative care symptoms and concerns of older people with multimorbidity?-a comparative cross-sectional study using routinely collected Phase of Illness, Australia-modified Karnofsky Performance Status and Integrated Palliative Care Outcome Scale data. *Ann Palliat Med.* 2018;7(Suppl 3):S164-S175.
14. Hall Sue PH, Tsourous Aguis, Constantini Massimi HI. Palliative care for older people: better practices. World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen, 2011.
15. Kaasa S, Torvik K, Cherny N, Hanks G, de Conno F. Patient demographics and centre description in European palliative care units. *Palliat Med.* 2007;21(1):15-22.
16. Harrison N, Cavers D, Campbell C, Murray SA. Are UK primary care teams formally identifying patients for palliative care before they die? *Br J Gen Pract* : 2012;62(598):e344-e352.
17. Mason B, Buckingham S, Finucane A, Hutchison P, Kendall M, McCutcheon H, et al. Improving primary palliative care in Scotland: lessons from a mixed methods study. *BMC Fam Pract.* 2015;16:176.
18. Murray SA, Sheikh A. Palliative Care Beyond Cancer: Care for all at the end of life. *BMJ (Clinical research ed).* 2008;336(7650):958-9.
19. 厚生労働省. 平成 30 年(2018)人口動態統計 東京: 厚生労働省; 2018. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suikai18/dl/2018suikai.pdf>.
20. 大坂 巖, 坂下 明大, 木澤 義之, 細川 豊史. わが国における非がん疾患に対する緩和ケアの現状: 日本緩和医療学会代議員を対象とした実態調査. *Palliat Care Res.* 2018;13(1):31-7.
21. Aldridge MD, Hasselaar J, Garralda E, van der Eerden M, Stevenson D, McKendrick K, et al. Education, implementation, and policy barriers to greater integration of palliative care: A literature review. *Palliat Med.* 2016;30(3):224-39.
22. Witkamp FE, van Zuylen L, Borsboom G, van der Rijt CCD, van der Heide A. Dying in the hospital: What happens and what matters, According to Bereaved Relatives. *J Pain Symptom Manage.* 2015;49(2):203-13.
23. Ruegger J, Hodgkinson S, Field-Smith A, Ahmedzai SH. Care of adults in the last days of life: summary of NICE guidance. *BMJ (Clinical research ed).* 2015;351:h6631.
24. Miyashita M, Sanjo M, Morita T, Hirai K, Uchitomi Y. Good death in cancer care: a nationwide quantitative study. *Ann Oncol.* 2007;18(6):1090-7.
25. Miyashita M, Morita T, Sato K, Hirai K, Shima Y, Uchitomi Y. Good Death Inventory: A measure for evaluating good death from the bereaved family member's perspective. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35(5):486-98.
26. Heyland DK, Dodek P, Rocker G, Groll D, Gafni A, Pichora D, et al. What matters most in end-of-life care: perceptions of seriously ill patients and their family members. *CMAJ.*

2006;174(5):627.

27. Otani H, Yoshida S, Morita T, Aoyama M, Kizawa Y, Shima Y, et al. Meaningful communication before death, but not present at the time of death itself, is associated with better outcomes on measures of depression and complicated grief among bereaved family members of cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2017;54(3):273-9.

28. Barry LC, Kasl SV, Prigerson HG. Psychiatric disorders among bereaved persons: the role of perceived circumstances of death and preparedness for death. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10(4):447-57.

29. Mori M, Yoshida S, Shiozaki M, Morita T, Baba M, Aoyama M, et al. "What I did for my loved one is more important than whether we talked about death": A nationwide survey of bereaved family members. *J Palliat Med*. 2018;21(3):335-41.

30. Hui D, Con A, Christie G, Hawley PH. Goals of care and end-of-life decision making for hospitalized patients at a canadian tertiary care cancer center. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(6):871-81.

31. Mori M, Morita T, Igarashi N, Shima Y, Miyashita M. Communication about the impending death of patients with cancer to the family: a nationwide survey. *BMJ Support Palliat Care*. 2018;8(2):221-8.

32. Ventafridda V, Ripamonti C, De Conno F, Tamburini M, Cassileth BR. Symptom prevalence and control during cancer patients' last days of life. *J Palliat Care*. 1990;6(3):7-11.

33. Reuben DB, Mor V, Hiris J. Clinical symptoms and length of survival in patients with terminal cancer. *Arch Intern Med*. 1988;148(7):1586-91.

34. Hui D, Dos Santos R, Chisholm G, Bansal S, Souza Crovador C, Bruera E. Bedside clinical signs associated with impending death in patients with advanced cancer: preliminary findings of a prospective, longitudinal cohort study. *Cancer*. 2015;121(6):960-7.

35. Morita T, Ichiki T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. A prospective study on the dying process in terminally ill cancer patients. *Am J Hosp Palliat Care*. 1998;15(4):217-22.

36. Hui D, dos Santos R, Chisholm G, Bansal S, Silva TB, Kilgore K, et al. Clinical signs of impending death in cancer patients. *Oncologist*. 2014;19(6):681-7.

37. Hwang IC, Ahn HY, Park SM, Shim JY, Kim KK. Clinical changes in terminally ill cancer patients and death within 48 h: when should we refer patients to a separate room?. *Support Care Cancer*. 2013;21(3):835-40.

38. Bruera S, Chisholm G, Dos Santos R, Crovador C, Bruera E, Hui D. Variations in vital signs in the last days of life in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(4):510-7.

39. Reid VL, McDonald R, Nwosu AC, Mason SR, Probert C, Ellershaw JE, et al. A systematically structured review of biomarkers of dying in cancer patients in the last months of life; An exploration

of the biology of dying. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175123.

40. Simmons CPL, McMillan DC, McWilliams K, Sande TA, Fearon KC, Tuck S, et al. Prognostic tools in patients with advanced cancer: A systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53(5):962-970.e10.
41. Hui D, Paiva CE, Del Fabbro EG, Steer C, Naberhuis J, van de Wetering M, et al. Prognostication in advanced cancer: update and directions for future research. *Support Care Cancer*. 2019;27(6):1973-84.
42. Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer*. 1999;7(3):128-133.
43. Gwilliam B, Keeley V, Todd C, Gittins M, Roberts C, Kelly L, et al. Development of prognosis in palliative care study (PiPS) predictor models to improve prognostication in advanced cancer: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d4920.
44. Chen YT, Ho CT, Hsu HS, Huang PT, Lin CY, Liu CS, et al. Objective palliative prognostic score among patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2015;49(4):690-6.
45. Hui D, Hess K, dos Santos R, Chisholm G, Bruera E. A diagnostic model for impending death in cancer patients: Preliminary report. *Cancer*. 2015;121(21):3914-21.
46. Farinholt P, Park M, Guo Y, Bruera E, Hui D. A Comparison of the accuracy of clinician prediction of survival versus the Palliative Prognostic Index. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(3):792-7.
47. Lunney JR, Lynn J, Foley DJ, Lipson S, Guralnik JM. Patterns of functional decline at the end of life. *JAMA*. 2003;289(18):2387-92.
48. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12.
49. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11):1424-33.
50. Ebell MH. Predicting prognosis in patients with end-stage liver disease. *Am Fam Physician*. 2006;74(10):1762-3.
51. Matsunami K, Tomita K, Touge H, Sakai H, Yamasaki A, Shimizu E. Physical signs and clinical findings before death in ill elderly patients. *Am J Hosp Palliat Care*. 2018;35(4):712-17.
52. Chiang JK, Lai NS, Wang MH, Chen SC, Kao YH. A proposed prognostic 7-day survival formula for patients with terminal cancer. *BMC Public Health*. 2009;9:365.
53. Ohde S, Hayashi A, Takahasi O, Yamakawa S, Nakamura M, Osawa A, et al. A 2-week prognostic prediction model for terminal cancer patients in a palliative care unit at a Japanese general hospital. *Palliat Med*. 2011;25(2):170-6.

54. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011;173(6):676-82.
55. Maltoni M, Pirovano M, Scarpi E, Marinari M, Indelli M, Arnoldi E, et al. Prediction of survival of patients terminally ill with cancer. Results of an Italian prospective multicentric study. *Cancer.* 1995;75(10):2613-22.
56. Sato K, Yokoi H, Tsuneto S. Shock Index and decreased level of consciousness as terminal cancer patients' survival time predictors: A retrospective cohort study. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51(2):220-31 e2.
57. Rady MY, Smithline HA, Blake H, Nowak R. A comparison of the shock index and conventional vital signs to identify acute, critical illness in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1994;24(4):685-90.
58. Bilkova D, Motovska Z, Widimsky P, Dvorak J, Lisa L, Budesinsky T. Shock Index: A simple clinical parameter for quick mortality risk assessment in acute myocardial infarction. *Can J Cardiol.* 2011;27(6):739-42.
59. Van Lancker A, Velghe A, Van Hecke A, Verbrugghe M, Van Den Noortgate N, Grypdonck M, et al. Prevalence of symptoms in older cancer patients receiving palliative care: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2014;47(1):90-104.
60. Dy SM, Lorenz KA, Naeim A, Sanati H, Walling A, Asch SM. Evidence-based recommendations for cancer fatigue, anorexia, depression, and dyspnea. *J Clin Oncol.* 2008;26(23):3886-95.
61. Strasser F, Bruera ED. Update on anorexia and cachexia. *Hematol Oncol clin North Am.* 2002;16(3):589-617.
62. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, Broeckaert B, Christakis N, Eychmueller S, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations--a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):6240-8.
63. Faris M. Clinical estimation of survival and impact of other prognostic factors on terminally ill cancer patients in Oman. *Support Care Cancer.* 2003;11(1):30-4.
64. Taylor P, Crouch S, Howell DA, Dowding DW, Johnson MJ. Change in physiological variables in the last 2 weeks of life: an observational study of hospital in-patients with cancer. *Palliat Med.* 2015;29(2):120-7.
65. Miura T, Matsumoto Y, Hama T, Amano K, Tei Y, Kikuchi A, et al. Glasgow prognostic score predicts prognosis for cancer patients in palliative settings: a subanalysis of the Japan-prognostic assessment tools validation (J-ProVal) study. *Support Care Cancer.* 2015;23(11):3149-56.

66. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, Bell RF, Moore RA. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Sys Rev.* 2017;7(7):CD012592.

図表

表 1 チャールソン併存疾患指数(Charlson Comorbidity Index)

併存疾患	スコア
Congestive heart failure	2
Dementia	2
Chronic lung disease	1
Rheumatologic disease	1
Mild liver disease	2
Diabetes with chronic complications	1
Hemiplegia or paraplegia	2
Renal disease	1
Any malignancy, including leukemia and lymphoma	2
Moderate or severe liver disease	4
Metastatic solid tumor	6
AIDS/HIV	4
Maximum comorbidity score	24

表 2 患者属性(研究 1)

Baseline characteristics	All patients (n=44)
年齢 (歳) (平均±SD ^a)	80.3±9.2
男性 (%)	24 (54.6)
入院時主病名, n (%)	
脳血管疾患	2 (4.5)
脳卒中	2
心血管系疾患	4 (9.1)
慢性心不全 (ACC/AHA ^b stage D)	4
呼吸器疾患	18 (40.9)
肺炎	10
慢性閉塞性肺疾患 (GOLD ^c stage IV)	4
間質性肺炎	4
肝機能障害	3 (6.8)
肝硬変 (Child-Pugh class C)	3
腎疾患	2 (4.5)
末期腎不全	2
その他	15 (31.3)
認知症	7
敗血症性ショック	5
消化管出血	3
チャールソン併存疾患指数 (平均±SD)	2.8±1.8
在院日数 (日) (平均, 四分位)	36.7[6.2, 55.0]
経口摂取不良後の生存期間(日) (平均, 四分位)	16.5[8.3, 26.5]

^a Standard Deviation

^b American College of Cardiology and American Heart Association

^c Global initiative for Chronic Obstructive Lung disease

表 3 経口摂取不良の出現日の血液検査データおよびバイタルサイン(研究 1)

<i>Laboratory data of the analyzed patients (mean±SD^a)</i>	
White blood cell count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	9.77±6.40
Lymphocyte count (%)	12.6±11.7
Platelet count ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	18.1±10.9
C reactive protein (mg/dL)	6.3±8.0
Albumin (g/dL)	2.7±0.5
Aspartate aminotransferase (/mL)	40.1±39.8
Alanine aminotransferase (U/mL)	37.6±95.2
Blood urea nitrogen (mg/dL)	41.1±31.6
Creatinine (mg/dL)	1.7±1.7
Lactate dehydrogenase (U/mL)	392.4±725.6
Sodium (mEq/L)	139.2±10.3
Total bilirubin (mg/dL)	1.8±3.8
Alkaline phosphatase (U/mL)	315.4±221.3
<i>Vital signs at the onset of a reduced oral intake</i>	
Systolic blood pressure (mmHg)	118.8±25.8
Diastolic blood pressure (mmHg)	69.7±16.7
Body Temperature (°C)	36.8±0.85
Heart rate (bpm)	86.8±21.6
<i>Shock Index(SI) (%)</i>	
SI < 0.7	20(45.4)
0.7 ≤ SI < 1.0	19(43.2)
SI ≥ 1.0	5(11.4)

^a Standard Deviation

表 4 経口摂取不良後の生存期間【単変量 Cox 比例ハザード解析】（研究 1）

Variables	Univariable Analyses (All patients, n=44)	
	Hazard Ratio (95% CI) ^a	P-value
Age	1.00 (0.97-1.03)	0.90
Female (vs. male)	0.55 (0.29-1.01)	0.06
Mean daily fluid volume (L)	1.00 (0.80-1.24)	0.97
Charlson Comorbidity Index	0.92 (0.76-1.11)	0.36
<i>Laboratory results</i>		
White blood cell count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.99 (0.94-1.04)	0.68
Lymphocyte count (%)	1.03 (0.99-1.06)	0.11
Platelet count ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	0.97 (0.94-0.99)	0.03
C reactive protein (mg/dL)	0.97 (0.93-1.01)	0.19
Albumin (g/dL)	1.13 (0.61-2.10)	0.69
Aspartate aminotransferase (/mL)	1.00 (0.99-1.01)	0.40
Alanine aminotransferase (U/mL)	1.00 (0.99-1.00)	0.82
Blood urea nitrogen (mg/dL)	0.99 (0.99-1.01)	0.45
Creatinine (mg/dL)	0.87 (0.72-1.06)	0.17
Lactate dehydrogenase (U/mL)	1.00 (1.00-1.00)	0.009
Sodium (mEq/L)	0.99 (0.96-1.02)	0.42
Total bilirubin (mg/dL)	1.04 (0.96-1.14)	0.33
Alkaline phosphatase (U/mL)	0.99 (0.99-1.00)	0.56
<i>Vital signs at the onset of a reduced oral intake</i>		
Shock Index (SI)		
SI < 0.7	1 (reference)	
0.7 \leq SI < 1.0	1.88(0.930-3.80)	0.079
SI \geq 1.0	9.46(3.06-29.2)	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	1.00 (0.98-1.01)	0.51
Diastolic blood pressure (mmHg)	1.00 (0.99-1.02)	0.66
Body Temperature ($^{\circ}\text{C}$)	1.06 (0.73-1.55)	0.76
Heart rate (bpm)	1.02 (1.01-1.04)	0.009

^a Confidence Interval

表 5 経口摂取不良後の生存期間【多変量 Cox 比例ハザード解析】（研究 1）

Variables	Multivariable Analyses	
	Hazard Ratio (95% CI ^a)	<i>P</i> -value
Age	1.02 (0.98-1.05)	0.34
Lactate dehydrogenase	1.00 (1.00-1.00)	0.17
Platelet count	0.98 (0.95-1.01)	0.102
Shock Index (SI)		
SI < 0.7	1(reference)	
0.7 ≤ SI < 1.0	1.69(0.81-3.5)	0.16
SI ≥ 1.0	5.89(1.71-20.1)	0.005

^a Confidence Interval

表 6 患者属性(研究 2)

Baseline characteristics	All patients (n=47)
年齢 (歳) (mean±SD ^a)	81.0±9.5
男性 (%)	25 (52.1)
入院時主病名, n (%)	
脳血管疾患	3 (6.3)
脳卒中	3
心血管系疾患	4 (8.3)
慢性心不全 (ACC/AHA ^b stage D)	4
呼吸器疾患	19 (39.6)
肺炎	10
慢性閉塞性肺疾患 (GOLD ^c stage IV)	4
間質性肺炎	4
気管支喘息	1
肝機能障害	3 (6.3)
肝硬変 (Child-Pugh class C)	3
腎疾患	3 (6.3)
末期腎不全	2
慢性糸球体腎炎	1
その他	15 (31.3)
認知症	7
敗血症性ショック	5
消化管出血	3
チャールソン併存疾患指数 (mean±SD)	2.9±1.8
在院日数 (日) (mean±SD)	34.6±28

^a Standard Deviation

^b American College of Cardiology and American Heart Association

^c Global initiative for Chronic Obstructive Lung disease

表 7 臨終期の身体徴候の定義(研究 3)

身体徴候	定義	陰性 基準	陽性 基準
呼びかけに 対する反応低下	看護師による呼びかけに反応が無い	なし	あり
視覚刺激に 対する反応低下	看護師による視覚的刺激(手を振る)に反 応が無い	なし	あり
末梢チアノーゼ	四肢末梢の青色への変化	なし	あり
下顎呼吸	吸気時に下顎が下がる	なし	あり
死前喘鳴	吸気時あるいは呼気時に聞こえる気道分 泌物による音	なし	あり
頸部過伸展	頸部が過剰に伸展している	なし	あり
閉眼不能	閉眼が自力で出来ない	なし	あり
鼻唇溝の消失	鼻唇溝(ほうれい線)が消失している	なし	あり
Cheyne-Stokes 呼吸	無呼吸と 1 回換気の強弱を繰り返す呼吸 リズムの変化	なし	あり
橈骨動脈触知不良	橈骨動脈の脈拍が 10 秒の観察でも触知で きない	なし	あり
無呼吸	30 秒以上の無呼吸	なし	あり

表 8 患者属性(研究 3)

Baseline characteristics	All patients (n=47)
年齢 (歳) (mean±SD ^a)	85.0±9.5
男性 (%)	14 (31.1)
入院時主病名, n (%)	
脳血管疾患	2 (4.3)
脳卒中	2
心血管系疾患	6 (12.8)
慢性心不全 (ACC/AHA ^b stage D)	6
呼吸器疾患	26 (55.3)
肺炎	25
慢性閉塞性肺疾患 (GOLD ^c stage IV)	1
肝機能障害	1 (2.1)
肝硬変 (Child-Pugh class C)	1
腎疾患	5 (10.6)
末期腎不全	3
尿路感染症	2
その他	7 (14.9)
認知症	4
敗血症性ショック	3
チャールソン併存疾患指数 (mean±SD)	3.17±1.42
平均観察期間(日)(mean±SD)	14.0±15.3
在院日数 (日) (mean±SD)	27.3±23.8

^a Standard Deviation

^b American College of Cardiology and American Heart Association

^c Global initiative for Chronic Obstructive Lung disease

表 9 死亡 7 日前, 3 日前の血液検査データ(研究 3)

<i>Laboratory data of the analyzed patients (n=47)</i>	7 day before death <i>mean, (95%CI)^a</i>	3 day before death <i>mean, (95%CI)</i>	t 値	p-value
White blood cell count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	9.45 (7.90-11.0)	9.99 (8.23-11.8)	0.988	0.330
Lymphocyte count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0.84 (0.68-1.00)	0.82 (0.62-1.03)	-0.152	0.880
Neutrocyte count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2.33 (0.98-3.68)	9.34 (6.87-11.9)	5.269	<.001
Platelet count ^b ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	13.3 (10.1-17.6)	11.7 (8.46-16.2)	-1.112	0.273
C reactive protein (mg/dL)	7.13 (5.04-9.22)	10.7 (8.15-13.3)	2.628	0.012
Albumin (g/dL)	2.54 (2.34-2.75)	2.42 (2.23-2.61)	-2.291	0.030
Aspartate aminotransferase (U/mL) ^b	30.6 (23.1-40.6)	32.5 (23.4-45.2)	0.389	0.699
Alanine aminotransferase (U/mL) ^b	14.7 (11.0-19.5)	17.1 (12.0-24.3)	1.120	0.270
Blood urea nitrogen (mg/dL) ^b	37.3 (29.4-47.3)	48.3 (37.3-62.5)	2.866	0.007
Creatinine (mg/dL) ^b	1.30 (0.97-1.75)	1.48 (1.09-2.01)	2.007	0.052
Lactate dehydrogenase ^c (U/mL) ^b	215.8(163.4-285.0)	268.7(227.0-318.0)	1.467	0.150
Na (mEq/L)	139.9(137.5-142.3)	141.6(138.5-144.7)	1.589	0.120
K (mEq/L)	3.91(3.57-4.25)	4.23 (3.93-4.53)	2.440	0.020
Total bilirubin (mg/dL) ^b	0.63 (0.48-0.82)	0.70 (0.54-0.91)	1.211	0.235
Alkaline phosphatase (U/mL) ^b	251.8(192.0-330.2)	260.2(211.7-320.0)	0.382	0.706

^a Confidence Interval

^b Statistics were tested using the log-transformed values

表 10 各身体徴候の出現時期および出現頻度(研究 3)

身体徴候	出現時期(日), 中央値, (95% CI)	死亡前 3 日以 内の身体徴候の 出現率, N (%)	出現後 3 日 以内の死亡 N, (%)	出現後 24 時間 以内の死亡 N, (%)
呼びかけに 対する反応低下	2.0 (0.8-3.2)	35 (77.8)	27/35(77)	16/35(46)
視覚刺激に 対する反応低下	2.0 (0.4-2.6)	33 (73.3)	21/33(63)	14/33(42)
末梢 チアノーゼ	1.0 (0.4-1.6)	14 (31.1)	14/14(100)	9/14(64)
下顎呼吸	1.0 (0.6-1.4)	19 (42.2)	18/19(95)	12/19(63)
死前喘鳴	1.0 (0.0-2.2)	12 (26.7)	11/12(92)	8/12(67)
頸部過伸展	3.0 (1.2-4.8)	11 (24.4)	7/35(20)	4/11(36)
閉眼不能	1.0 (0.3-1.7)	9 (20.0)	9/9(100)	6/9(67)
鼻唇溝の消失	1.0 (0.0-2.2)	10 (22.2)	7/10(70)	6/10(60)
Cheyne-Stokes 呼吸	2.5 (0.0-5.3)	6 (13.3)	3/6(50)	2/6(33)
橈骨動脈 触知不良	1.0 (0.7-1.2)	17 (37.8)	17/17(100)	15/17(88)
無呼吸	None	-	-	-

表 11 末期がん患者における先行研究と本研究結果の比較

身体徴候	出現時期(日), 95% CI ^a		死亡前3日以内の出現率 N, (%)	
	本研究	先行	本研究	先行
	再掲	研究 ^b	再掲	研究 ^a
呼びかけに 対する反応低下	2.0 (0.8-3.2)	2.0(1.5-4.0)	35 (77.8)	69
視覚刺激に 対する反応低下	2.0 (0.4-2.6)	3.0(2.0-4.0)	33 (73.3)	70
末梢チアノーゼ	1.0 (0.4-1.6)	3.0(2.0-4.5)	14 (31.1)	59
下顎呼吸	1.0 (0.6-1.4)	1.5(1.0-2.0)	19 (42.2)	56
死前喘鳴	1.0 (0.0-2.2)	1.5(1.0-2.0)	12 (26.7)	66
頸部過伸展	3.0 (1.2-4.8)	2.5(2.0-3.0)	11 (24.4)	46
閉眼不能	1.0 (0.3-1.7)	1.5(1.0-1.5)	9 (20.0)	87
鼻唇溝の消失	1.0 (0.0-2.2)	2.5(1.5-3.0)	10 (22.2)	78
Cheyne-Stokes 呼 吸	2.5 (0.0-5.3)	2.0(1.0-2.0)	6 (13.3)	41
橈骨動脈 触知不良	1.0 (0.7-1.2)	1.0(0.5-1.0)	17 (37.8)	38
無呼吸	None	1.5(1.5-2.5)	-	46

^a Confidence Interval

^b 文献 34, 36 より引用

図 1 3日以内に死亡する確率の予測アルゴリズム(文献45より引用)

※ 括弧内は3日以内に死亡した患者の割合を示す。

PPS: Palliative Performance Scale

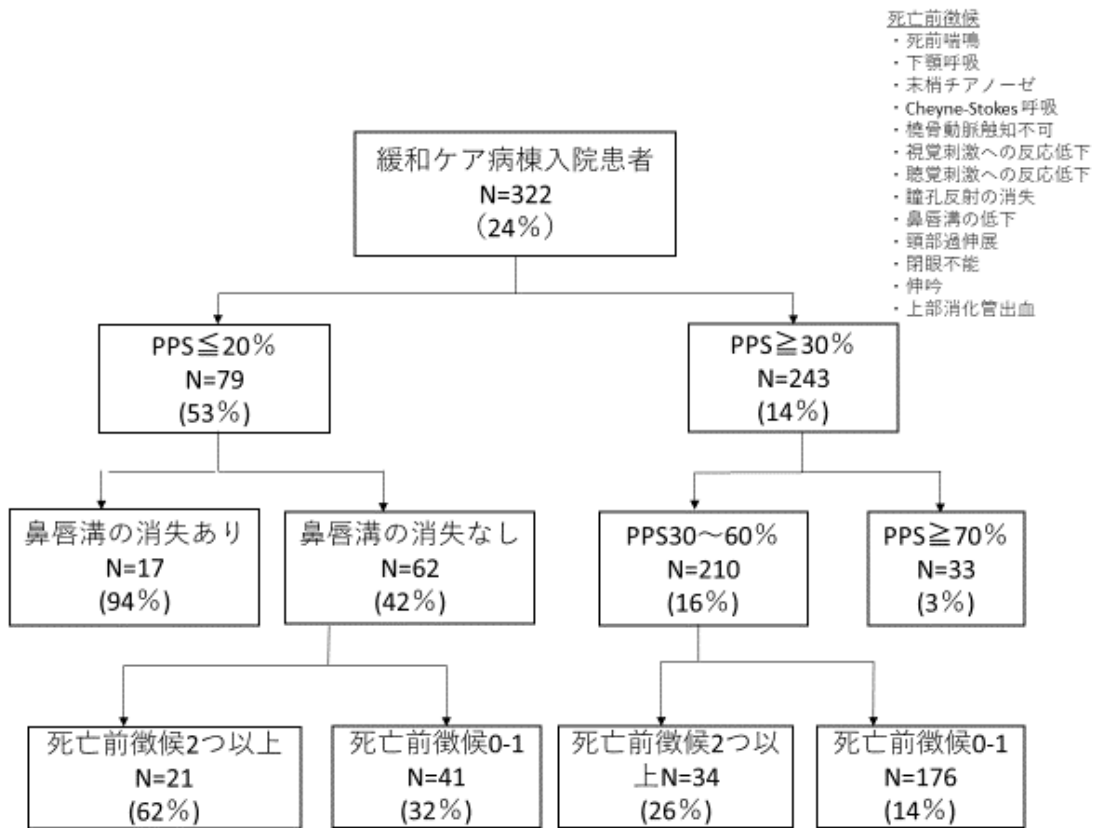


図 2 Illness trajectory

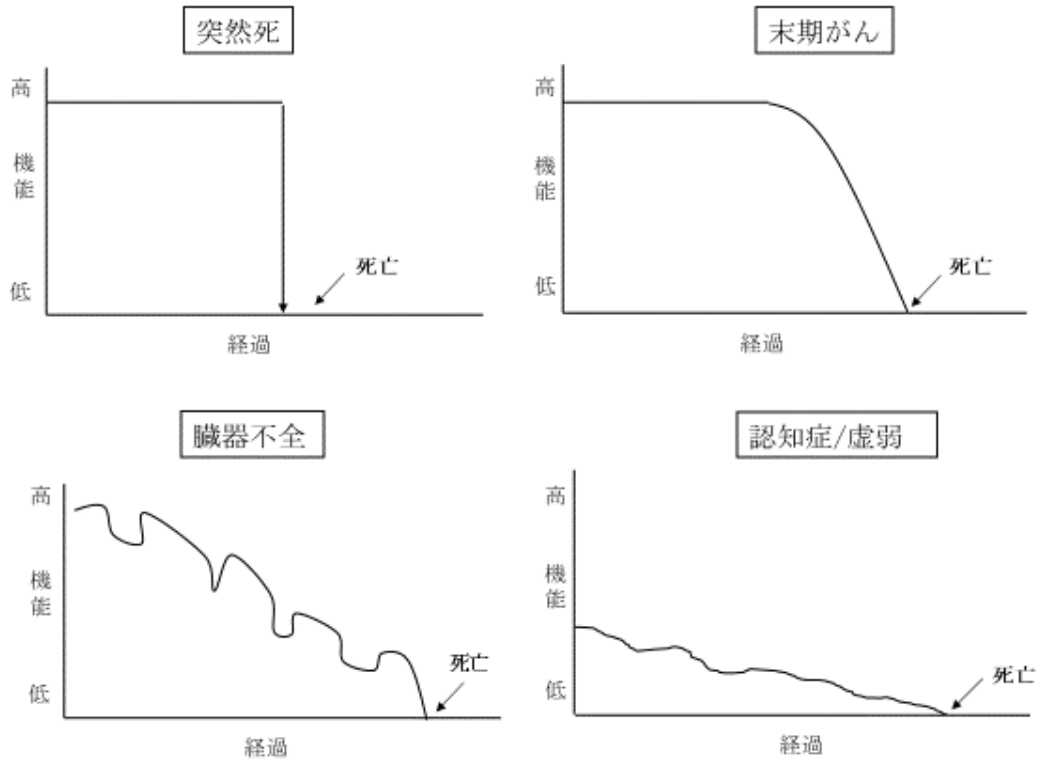


図 3 経口摂取不良後の生存期間(研究 1)

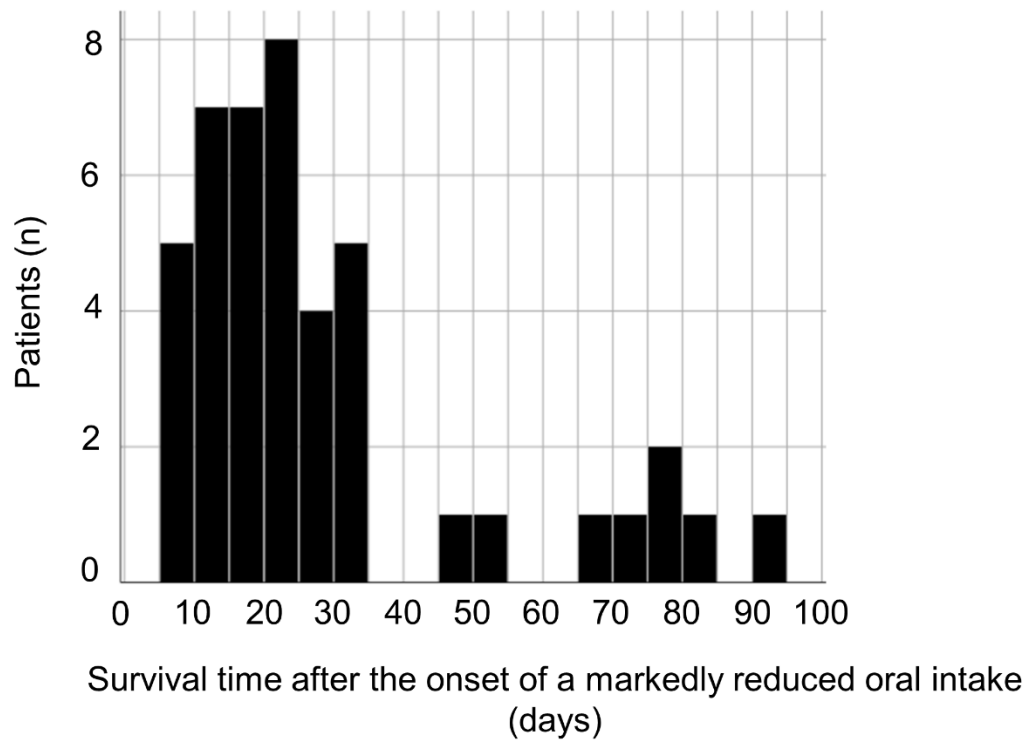


図 4 死亡前 7 日間のバイタルサインの変化(研究 2)

Figure 2

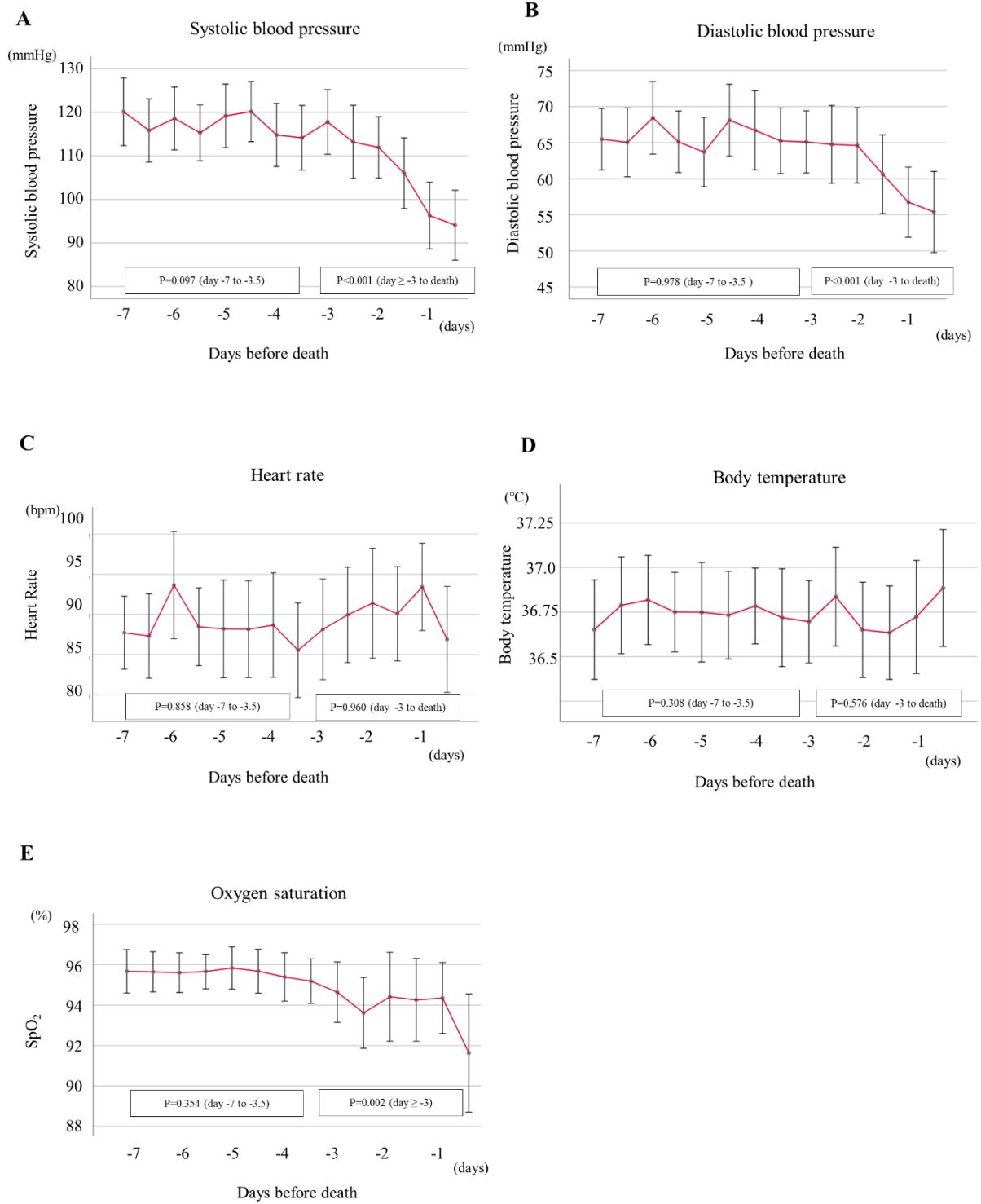


図5 死亡前7日間の推定平均値の推移(研究3)

※エラーバーは95% CIを示す.

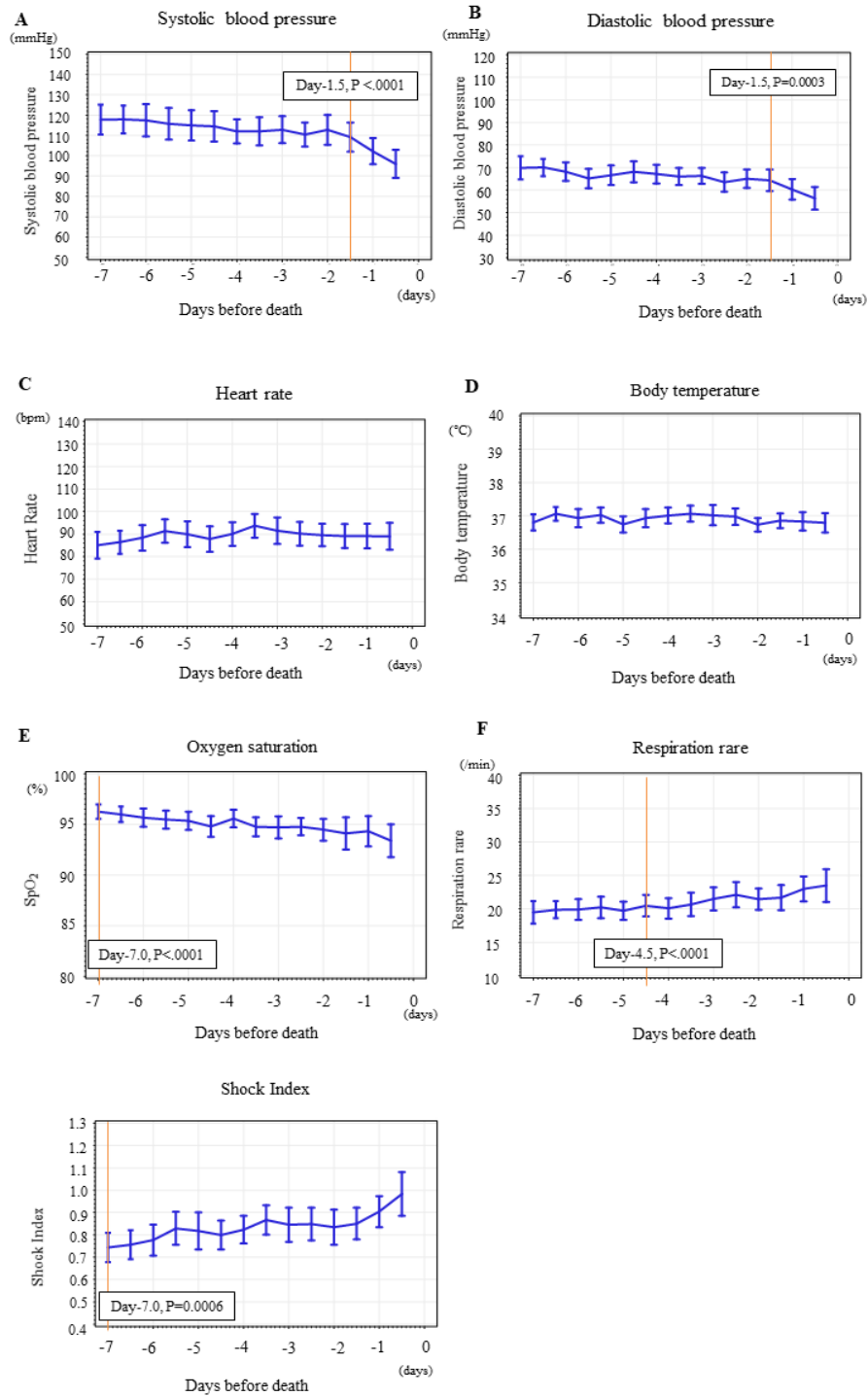


図 6 7日以内の死亡予測モデルの予測精度(研究3)

各モデルの変数を以下に示す. Prob_raw : 全データによる予測, Prob_10fcv : 10-fold cross validation

A^{7d} : 呼びかけに対する反応低下

B^{7d} : 呼びかけに対する反応低下 or SI>1.0

C^{7d} : 下顎呼吸 or 橈骨動脈触知不良 or SI>1.0

D^{7d} : 閉眼不能 or 下顎呼吸 or 橈骨動脈触知不良 or SI>1.0

E^{7d} : 閉眼不能 or 無呼吸 or 下顎呼吸 or 橈骨動脈触知不良 or SI>1.0

F^{7d} : 閉眼不能 or 無呼吸 or Cheyne-Stokes 呼吸 or 下顎呼吸 or 橈骨動脈触知不良 or SI>1.0

G^{7d} : 閉眼不能 or 無呼吸 or Cheyne-Stokes 呼吸 or 下顎呼吸 or 死前喘鳴 or 橈骨動脈触知不良 or SI>1.0

H^{7d} : 閉眼不能 or 無呼吸 or Cheyne-Stokes 呼吸 or 下顎呼吸 or 死前喘鳴 or 末梢チアノーゼ or 橈骨動脈触知不良 or SI>1.0

I^{7d} : 閉眼不能 or 無呼吸 or Cheyne-Stokes 呼吸 or 呼びかけに対する反応低下 or 下顎呼吸 or 死前喘鳴 or 末梢チアノーゼ or 鼻唇溝消失 or SI>1.0

J^{7d} : 閉眼不能 or 無呼吸 or Cheyne-Stokes 呼吸 or 呼びかけに対する反応低下 or 下顎呼吸 or 死前喘鳴 or 末梢チアノーゼ or 鼻唇溝消失 or 橈骨動脈触知 or SI>1.0

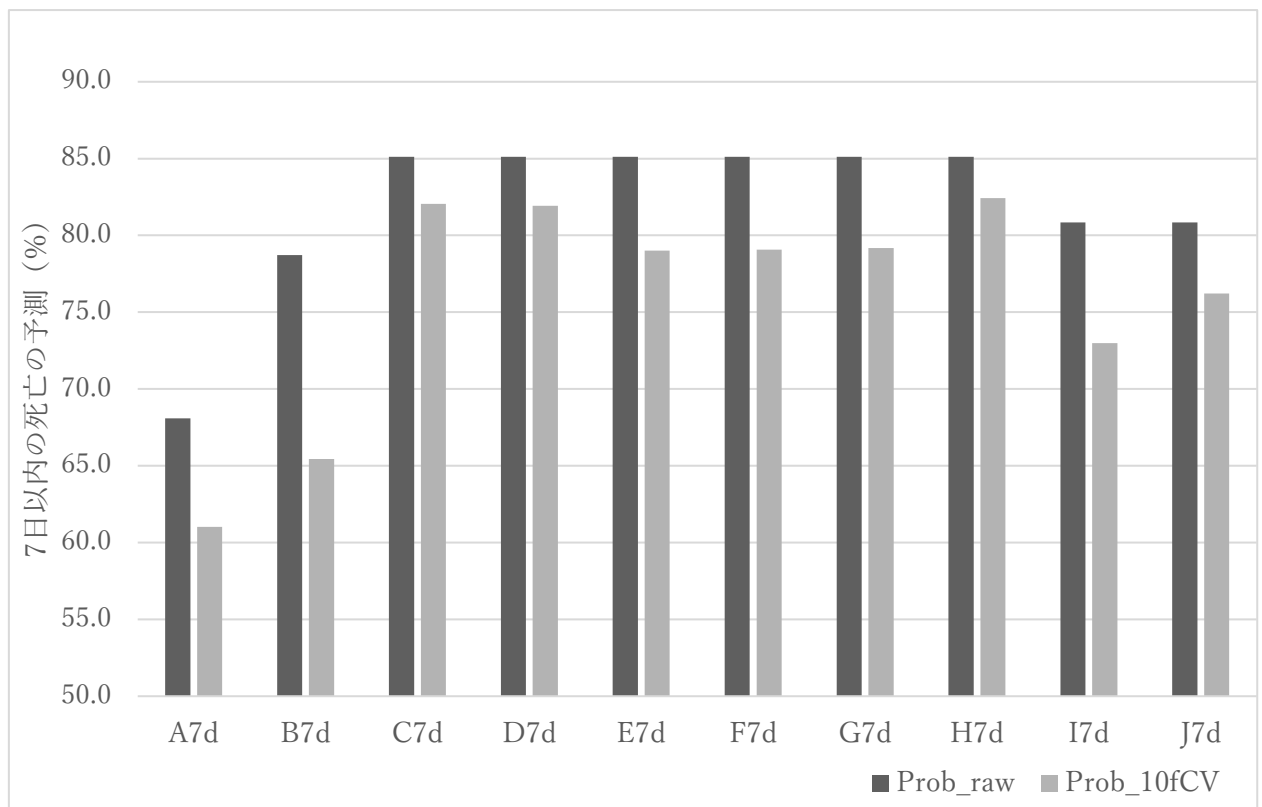


図 7 72 時間以内の死亡予測モデルの予測精度(研究 3)

各モデルの変数を以下に示す. Prob_raw : 全データによる予測, Prob_10fcv : 10-fold cross validation

A^{72h}: 呼びかけに対する反応低下

B^{72h}: 呼びかけに対する反応低下 or 下顎呼吸

C^{72h}: 閉眼不能 or 呼びかけに対する反応低下 or 下顎呼吸

D^{72h}: 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

E^{72h}: 閉眼不能 or 無呼吸 or 下顎呼吸 or 末梢チアノーゼ or 橈骨動脈触知不良

F^{72h}: 閉眼不能 or 無呼吸 or 下顎呼吸 or 末梢チアノーゼ or 橈骨動脈触知不良 or 死前喘鳴

G^{72h}: 閉眼不能 or 呼びかけに対する反応低下 or 視覚刺激に対する反応低下 or 無呼吸 or 下顎呼吸 or 末梢チアノーゼ or 橈骨動脈触知不良

H^{72h}: 閉眼不能 or 呼びかけに対する反応低下 or 視覚刺激に対する反応低下 or 無呼吸 or 下顎呼吸 or 末梢チアノーゼ or 橈骨動脈触知不良 or 鼻唇溝消失

I^{72h}: 閉眼不能 or 呼びかけに対する反応低下 or 視覚刺激に対する反応低下 or 無呼吸 or 下顎呼吸 or 末梢チアノーゼ or 橈骨動脈触知不良 or 鼻唇溝消失 or Cheyne-Stokes 呼吸

J^{72h}: 閉眼不能 or 呼びかけに対する反応低下 or 視覚刺激に対する反応低下 or 無呼吸 or 下顎呼吸 or 末梢チアノーゼ or 橈骨動脈触知不良 or 鼻唇溝消失 or Cheyne-Stokes 呼吸 or 頸部過伸展

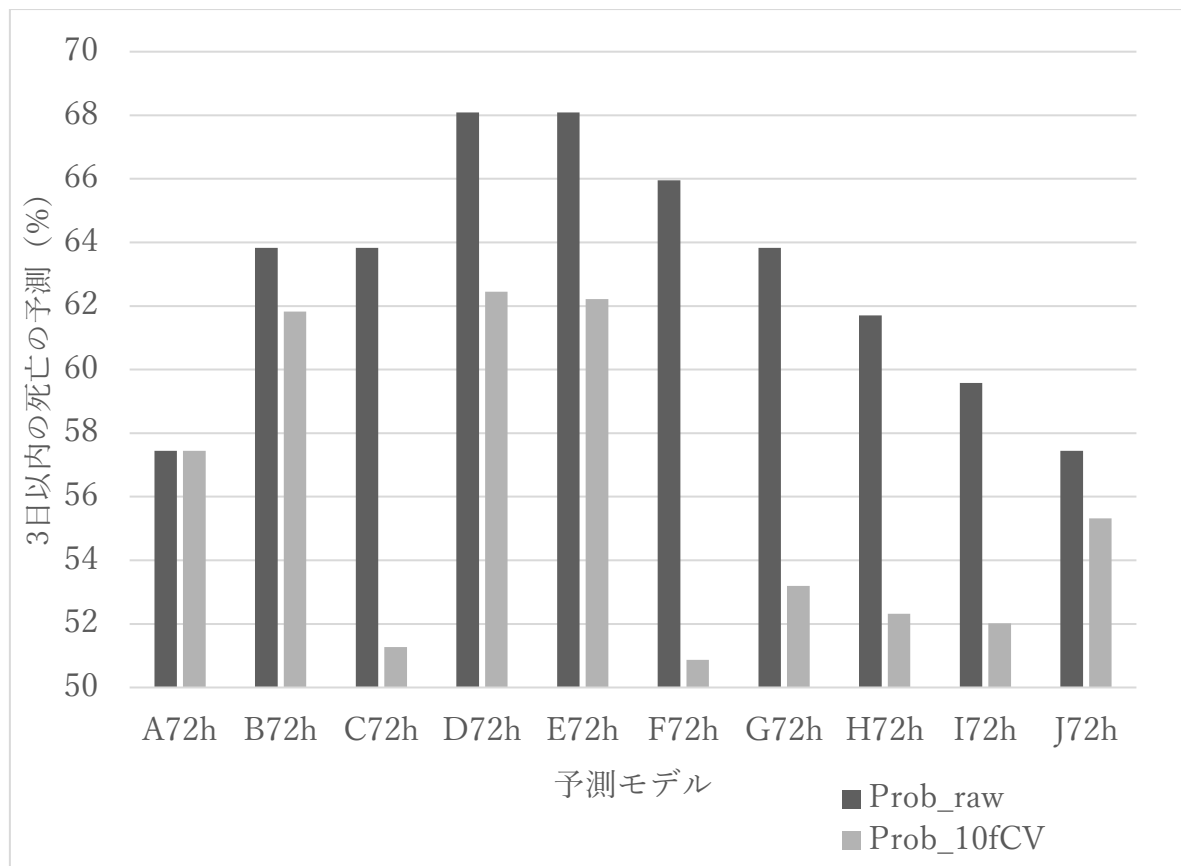


図 8 24 時間以内の死亡予測モデルの予測精度(研究 3)

各モデルの変数を以下に示す.

A^{24h} : 呼びかけに対する反応低下

B^{24h} : 閉眼不能 or 橈骨動脈触知不良

C^{24h} : 閉眼不能 or 死前喘鳴 or 橈骨動脈触知不良

D^{24h} : 閉眼不能 or 死前喘鳴 or 橈骨動脈触知不良 or 末梢チアノーゼ

E^{24h} : 閉眼不能 or 死前喘鳴 or 橈骨動脈触知不良 or 末梢チアノーゼ or 無呼吸

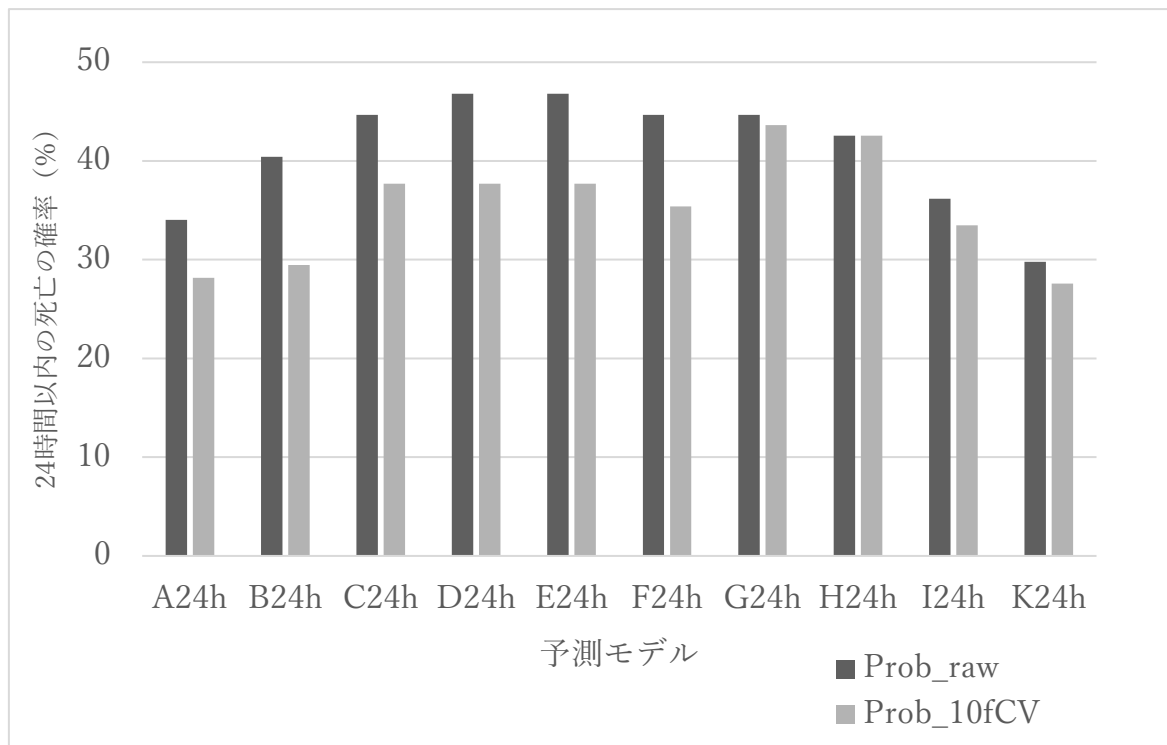
F^{24h} : 閉眼不能 or 死前喘鳴 or 橈骨動脈触知不良 or 末梢チアノーゼ or 頸部過伸展 or 鼻唇溝消失

G^{24h} : 閉眼不能 or 死前喘鳴 or 橈骨動脈触知不良 or 末梢チアノーゼ or 頸部過伸展 or 鼻唇溝消失 or 無呼吸

H^{24h} : 閉眼不能 or 死前喘鳴 or 橈骨動脈触知不良 or 末梢チアノーゼ or 頸部過伸展 or 鼻唇溝消失 or 無呼吸 or Cheyne-Stokes 呼吸

I^{24h} : 閉眼不能 or 死前喘鳴 or 橈骨動脈触知不良 or 末梢チアノーゼ or 頸部過伸展 or 鼻唇溝消失 or 無呼吸 or Cheyne-Stokes 呼吸 or 下顎呼吸

J^{24h} : 閉眼不能 or 死前喘鳴 or 橈骨動脈触知不良 or 末梢チアノーゼ or 頸部過伸展 or 鼻唇溝消失 or 無呼吸 or Cheyne-Stokes 呼吸 or 下顎呼吸 or 呼びかけに対する反応低下



參考資料

資料1 アセスメントシート

アセスメントシート		年		神栖済生会病院		No.	
症例 男性・女性 ()歳 症例番号 No.		日付 月 日 観察 日 日		観察 月 日 観察 日 日		観察 月 日 観察 日 日	
評価項目		日動(:)	夜動(:)	日動(:)	夜動(:)	日動(:)	夜動(:)
観察	首が後方に進展している	あり なし	あり なし	あり なし	あり なし	あり なし	あり なし
	目を閉じられない	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ほろれい線の消失	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
聴覚		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	言語的な指示に従うことができない (あるいは呼びかけに反応がない)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	揺籃で遠う動きができない あるいは手を目の前で振っても反応がない	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
嗅覚		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	30秒以上の無呼吸の時間がある	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	無呼吸と1回換気の連続を繰り返す 呼吸リズムの変化がある (Cheyne-Stokes呼吸)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	呼吸時に下顎が下がる呼吸がある (下顎呼吸)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	呼吸時あるいは呼吸時に聞こえる 気道分泌液による音 (死前喘鳴)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
診察		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	四肢末梢のチアノーゼ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	肋骨動脈が触知できない	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
食事量(主食/副食)		例 朝食 主食5割、副食3割 二期 5/3	朝 / 昼 / 夕 /	朝 / 昼 / 夕 /	朝 / 昼 / 夕 /	朝 / 昼 / 夕 /	朝 / 昼 / 夕 /
各種検査の評価者		朝 / 昼 / 夕 /	朝 / 昼 / 夕 /	朝 / 昼 / 夕 /	朝 / 昼 / 夕 /	朝 / 昼 / 夕 /	朝 / 昼 / 夕 /
中止した理由		<input type="checkbox"/> 食事が食べられなかった <input type="checkbox"/> 開始から60日以上 <input type="checkbox"/> 退院・転院開始 <input type="checkbox"/> 検査が完了している <input type="checkbox"/> 急性腫瘍の診断がついた					

死亡直前の 身体徴候

筑波大学医学医療系
人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻
地域医療教育学
細井崇弘

本日の内容

1. なぜ死亡直前の身体徴候が重要か
2. 主な身体徴候
3. アセスメントシートの説明
4. 質疑応答

1. なぜ死亡直前の 身体徴候が重要か？

臨終期のケアは大切

- がん患者遺族の約90%以上が臨終の際には立ち会いたいという希望があり、さらにその半分以上の家族は絶対に立ち会いたいと考えている¹⁾。
- 遺族にとって臨終期において、「出来る限り患者の側にいて過ごし」たり、「患者に感謝を伝え」たりすることは、死後の抑うつ、複雑性悲嘆の合併を有意に減らすと言われている²⁾。



こんなことに困っていませんか？

- 臨終に間に合うように家族を呼びたいけど、いつ亡くなるのか分からない。。
- 患者さんを個室に移動するタイミングが分からない。。
- この治療を今から行うことに、果たして意味があるのか。。

死亡直前にどのような身体徴候が 出るのか？

今まで観察していた身体徴候は、

いつ頃から

どの程度の人で出現するのか
どの程度その推測は確からしいか

これらを学んで、患者・家族への看護、
ケアの質をより高めていきましょう。

2. 主な身体徴候

注意点

- がん患者さんに関しては、研究が最近盛んに行われています。
- 「非」がん患者さんでも同じなのは、調べられていないため分かりません。
- 臨床的には同じ印象はあるため、ここでは死亡直前のがん患者さんに現れる身体徴候を見ていきます。

頸部過伸展 (首が過剰に伸展している)

定義
(自然に) 首が後ろに伸展している状態

出現時期：2.5日前 (2.5-3.0日)
死亡3日以内の出現頻度：46%

陽性尤度比 (出ている人は出てない人の
何倍くらい3日以内に死亡しやすいか)
→7.3倍

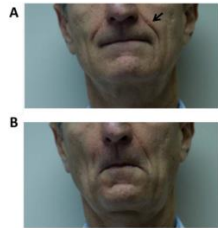


閉眼不能

- 定義：目を自ら閉じることが出来ない
- 出現時期：1.5日前 (1.0-1.5日)
- 死亡3日以内の出現頻度：57%
- 陽性尤度比 13.6

鼻唇溝の消失

- 定義：ほうれい線が消失する
- 出現時期：2.5日前 (1.5-3.0日)
- 死亡3日以内の出現頻度：78%
- 陽性尤度比 8.3



呼びかけに反応がない

- 定義：患者に声をかけても反応がない
- 出現時期：2.0日前 (1.5-4.0)
- 死亡3日以内の出現頻度：69%
- 陽性尤度比：8.3

視覚刺激に反応がない

- 定義：患者の目の前で手を振っても反応がみられない
- 出現時期：3.0日前 (2.0-4.0)
- 死亡3日以内の出現頻度：70%
- 陽性尤度比：6.7

無呼吸の時間がある

- 定義：30秒以上の無呼吸がある
- 出現時期：1.5日前 (1.5-2.0)
- 死亡3日以内の出現頻度：46%
- 陽性尤度比：4.5

Cheyne-Stokes呼吸

- 無呼吸と1回換気の強弱を繰り返す呼吸リズムの変化
- 出現時期：2.0日前 (1.5-2.0)
- 死亡3日以内の出現頻度：41%
- 陽性尤度比：12.4



下顎呼吸

- 定義：吸気時に下顎が下がる呼吸
- 出現時期：1.5日前 (1.5-2.0)
- 死亡3日以内の出現頻度：56%
- 陽性尤度比：10



死前喘鳴

- 定義：吸気時あるいは呼気時に聞こえる気道分泌物による音（ゴロゴロした音）
- 出現時期：1.5日前（1.5-2.0）
- 死亡3日以内の出現頻度：66%
- 陽性尤度比：9



Primary Care and Medical Education, University of Tsukuba



末梢チアノーゼ

- 定義：四肢末梢の青色への変化
- 出現時期：2.5日前（2.0-4.5）
- 死亡3日以内の出現頻度：59%
- 陽性尤度比：5.7



Primary Care and Medical Education, University of Tsukuba



橈骨動脈触知不良

- 定義：橈骨動脈が触知できない
- 出現時期：1.0日前（0.5-1.0）
- 死亡3日以内の出現頻度：38%
- 陽性尤度比：15.6

Primary Care and Medical Education, University of Tsukuba



まとめ

- 臨死期は患者、家族にとって非常に重要であり、その時の対応が遺族の悲嘆を軽減させる。
- 各種身体徴候をしっかりと把握し、臨死期のケアの質を高めていくことが重要である。

Primary Care and Medical Education, University of Tsukuba

