



Title	がん患者の死亡直前期予後予測における Surprise Question の有用性に関する検討
Author(s)	猪狩, 智生
Description	配架番号 : 2724
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14929号
Issue Date	2022-03-24
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14929
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85878
Type	doctoral thesis
File Information	IKARI_Tomoo.pdf



学 位 論 文

がん患者の死亡直前期予後予測における
Surprise Question の有用性に関する検討

(A study of the usefulness of the surprise question in
predicting prognosis of cancer patients with impending death)

2022 年 3 月

北海道大学

猪狩 智生

Tomoo Ikari

学 位 論 文

がん患者の死亡直前期予後予測における
Surprise Question の有用性に関する検討

(A study of the usefulness of the surprise question in
predicting prognosis of cancer patients with impending death)

2022 年 3 月

北海道大学

猪狩 智生

Tomoo Ikari

目次

論文発表目録及び学会発表目録	2 頁
1. 要旨	3 頁
2. 略語表	6 頁
3. 緒言	7 頁
4. 研究目的	9 頁
5. 方法	
5.1 研究の枠組み	10 頁
5.2 研究期間	10 頁
5.3 対象患者	10 頁
5.4 データ収集と統計解析	
5.4.1 3DSQ に関する検討	11 頁
5.4.2 1DSQ に関する検討	12 頁
5.4.3 Palliative Performance Scale (PPS)について	13 頁
5.5 倫理的配慮	15 頁
6. 結果	
6.1 3DSQ に関する検討	
6.1.1 患者背景	16 頁
6.1.2 3DSQ における 3 日以内の死亡を予測する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率の結果	18 頁
6.1.3 特徴的な身体兆候における 3 日以内の死亡を予測する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率の結果	19 頁
6.1.4 Lived longer group に関連する因子の同定結果	20 頁
6.2 1DSQ に関する検討	
6.2.1 患者背景	25 頁
6.2.2 1DSQ における 3 日以内の死亡を予測する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率の結果	25 頁
6.2.3 Predictable death group に関連する因子の同定結果	26 頁
7. 考察	32 頁
8. 結論	36 頁
9. 謝辞	37 頁
10. 利益相反	37 頁
11. 引用文献	38 頁

論文発表目録及び学会発表目録

本研究の一部は下記の論文として掲載、または受理されている。

1. Tomoo Ikari, Yusuke Hiratsuka, Takuhiro Yamaguchi, Masanori Mori, Yu Uneno, Tomohiko Taniyama, Yosuke Matsuda, Kiyohumi Oya, Koji Amano, Keita Tagami, Akira Inoue
Is the 1-day surprise question a useful screening tool for predicting prognosis in patients with advanced cancer? -A multicenter prospective observational study
Annals of Palliative Medicine, 10(11):11278-11287, 2021
2. Tomoo Ikari, Yusuke Hiratsuka, Takuhiro Yamaguchi, Isseki Maeda, Masanori Mori, Yu Uneno, Tomohiko Taniyama, Yosuke Matsuda, Kiyohumi Oya, Keita Tagami, Akira Inoue
“3-Day Surprise Question” to predict prognosis of advanced cancer patients with impending death: Multicenter prospective observational study
Cancer Medicine, 10(3):1018-1026, 2021

本研究の一部は下記の学会で発表した。

1. Tomoo Ikari, Yusuke Hiratsuka, Keita Tagami, Akira Inoue
The short-term Surprise Question as a screening tool to identify advanced cancer patients with impending death: A multicenter prospective observational study in Japan
14th Asia Pacific Hospice Palliative Care Conference, November 13-14, 2021, Kobe, Japan.

1. 要旨

【背景と目的】

終末期がん患者の予後を正確に予測する事は、患者やその家族が希望する治療や療養環境を提供するうえで重要である。特に死亡直前期においては個々の要望に応じた細やかなケアが必要となることから、その重要性は増す。がん患者の予後を予測するためのツールに関してはこれまでも研究が行われており、Palliative Prognosis Score (PaP score)や Palliative Prognostic Index (PPI)、 Surprise question (SQ)などが臨床現場でも広く普及している。しかし、いずれのツールにおいても年単位、月単位、週単位の予測が限界であり、死亡直前期における日にち単位での予後を予測するためのツールは存在しなかった。

一方で通常は 1 年以内の予後を予測するためのツールとして使用されることの多い SQ であるが、より短い期間での予後予測に応用が可能であるかの検証が近年行われた。結果は、正確性はやや低いが、がん患者における 7 日および 30 日以内の予後を予測する感度が高いことが判明しており、7 日及び 30 日以内に死亡する可能性のある患者を広く拾い上げることが可能であるという結果であった。がん患者において、SQ がさらに死亡直前期における日にち単位での予後予測に有用である可能性があると考え本研究を行った。

本研究においては Palliative performance scale (PPS)が 20 となり、全身状態が悪化したがん患者を対象に、3 日以内及び 1 日以内の死亡を予測することが可能であるかを、それぞれ 3-day surprise question (3DSQ)、1-day surprise question (1DSQ)を用い、がん患者の死亡直前期予後予測における SQ の有用性を検討した。

【対象と方法】

本研究は EASED (East-Asian collaborative cross-cultural Study to Elucidate the Dying process) という国際多施設共同前向き観察研究の一部として行われ、試験期間内に日本国内の登録施設に入院となった終末期がん患者を対象とした研究である。登録された患者の PPS が 20 以下となったことを確認した同日に各患者の主治医より 3DSQ 「この患者が 3 日以内に死亡したら驚きますか？」及び、1DSQ 「この患者が 1 日以内に死亡したら驚きますか？」のそれぞれの質問に対して「驚く」もしくは「驚かない」で回答を得た。

3DSQ 及び 1DSQ の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を明らかにするとともに、3DSQ においては医師が「3 日以内に死亡しても驚かない」と回答したが、予想が外れて実際には 4 日以上生存した患者の特徴と、1DSQ においては医師が「1 日以内に死亡しても驚かない」と回答した患者の中で、予想が的中し実際に死亡した患者

の特徴を、それぞれ多変量ロジスティック回帰分析を用いて解析を行った。

【結果】

日本国内の登録施設において2107年1月から12月の間で1896人が登録され、1411人が解析の対象となった。3DSQにおける検証においては1179人の患者に対して主治医は「3日以内に死亡しても驚かない」と回答し、1DSQにおいては847人の患者に対して主治医は「1日以内に死亡しても驚かない」と回答した。

3DSQが患者の3日以内の死亡を予測する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ94.3%、26.3%、53.9%、83.6%であり、主治医が「3日以内に死亡しても驚かない」と回答した患者の中で主治医の予想が外れて、実際には4日以上生存しやすい患者の特徴として、橈骨動脈の触知が可能であること、下顎呼吸が認められないこと、経皮的動脈血酸素飽和度が90%以上であること、医療用麻薬の投与を受けていること、持続的深鎮静が行われていないこと、の5つの因子が同定された。

また、1DSQが患者の1日以内の死亡を予測する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ82.0%、45.5%、27.4%、91.0%であり、主治医が「1日以内に死亡しても驚かない」と回答した患者の中で、医師の予想が的中して、実際に死亡しやすい患者の特徴として、直近12時間の尿量が100ml以下であること、視覚刺激への反応が低下していること、下顎呼吸が認められていること、橈骨動脈の触知が困難であること、経皮的動脈血酸素飽和度が90%以下であること、という5つの因子が同定された。

【考察】

3DSQ及び1DSQのいずれも、短期間での死亡を予測する感度が高いことから、死亡直前期がん患者においてSQは有用な予後予測ツールになり得ることを本研究が明らかにした。

特に3DSQは簡便に施行が可能であり、かつ、感度が94.3%と極めて高いことから3日以内に死亡する可能性のある患者をもれなく拾い上げることができる予後予測ツールであると考えた。しかし、特異度が26.3%と低いため、本ツールを用いて家族へ予後予測を説明する際には、予測が外れる可能性があることも十分に説明する必要がある。また、一般的に緩和ケアを専門とする医師は予後を短く見積もりやすいという報告もあるため、本研究で示した医師の予想に反して長期に生存しやすい患者の5つの特徴も併せて考えることで、より正確な予後予測が可能となると考える。

一方、1DSQに関する検証においては、1日以内の死亡を予測する感度は3DSQの感度と比べると低い結果となった。医師は患者の臨床所見や身体兆候から予後の予測を行う事が知られており、感度が低くなった理由として1日以内の死亡を示唆する患者

の臨床所見や身体兆候が3日以内の死亡を示唆するそれらと比べ、明らかになっていないことが一因と考えられた。しかし、その中でも1DSQが82.0%と高い感度を有していることから、1日以内の死亡を予測するツールとして3DSQ同様に臨床的に有用であると考えられた。また、医師の予想が的中し1日以内に死亡しやすい患者の5つの特徴も鑑みることで、より有用なツールとなる可能性がある。

【結論】

3DSQ及び1DSQの両ツールにおいて、いずれもがん患者死亡直前期の予後を予測する感度は高いことが示された。施行が簡便であることと併せ、SQは実際の臨床現場において、終末期がん患者の死亡直前期の予後予測ツールとして有用であることを示した。

2. 略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである.

ADL	Activities of Daily Living
1DSQ	1-day surprise question
3DSQ	3-day surprise question
CI	Confidence interval
EASED	East-Asian collaborative cross-cultural Study to Elucidate the Dying process
IPOS	Integrated Palliative care Outcome Scale
OR	Odds ratio
PaP score	Palliative Prognosis Score
PiPS	Prognosis in palliative care study predictor models
PPI	Palliative Prognostic Index
PPS	Palliative performance scale
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale score
SQ	Surprise question

3. 緒言

終末期がん患者において、治療方針の決定や療養環境の選択をはじめとした重要な意思決定は予想された生存期間に応じて決定されることが多く、医療者が患者の予後を正確に予測する事は患者、家族にとって重要なことである (White N et al., 2020; Hui D et al., 2014; Hwang IC et al., 2013)。そのため、もし医療者が患者の予後予測を誤ると、患者やその家族の希望にそぐわない治療やケアを提供する原因となってしまう (Ellershaw J et al., 2003)、患者やその家族に不利益を及ぼしてしまう可能性がある。さらに、死亡直前期のがん患者は状態が急激に変化しやすく、個々の患者に応じた細やかなケアが必要となることから、予後予測の重要性はさらに増すことが知られている (Domeisen BF et al., 2013)。その様な背景を基に、がん患者の予後を予測するために多くのツールが研究、開発されてきた。Palliative prognostic index (PPI)や Palliative prognosis score (PaP score)、Prognosis in palliative care study predictor models (PiPS)などは週単位、月単位での予後予測を可能とし、実際の臨床現場で使用されることも多い (Maltoni M et al., 1999; Morita M et al., 1999; Gwilliam B et al., 2011; Billings JA and Bernacki R, 2014; Baba M et al., 2015)。しかし、これまで研究、開発されてきた予後予測ツールを用いても、死亡直前の日にち単位での予後を予測するは困難であった。

上記の様な予後予測ツールの開発と共に、死亡直前の日にち単位での予後を予測する目的でがん患者の臨床所見や身体兆候の研究も進められてきた。過去の研究においてはチェーンストークス呼吸の出現や橈骨動脈の触知困難、四肢末梢のチアノーゼの出現、鼻唇溝の垂れなどが死亡直前期に特徴な臨床所見、身体兆候として報告されており、それらを参考に医療者は予後を予測する機会が多かった (Hui et al., 2015; Hui et al., 2014)。しかし、これらの所見や特徴は特異度が高い一方で感度が低いことが知られており、死亡直前期の短期間で死亡する可能性のある患者をより広く拾い上げることのできる、感度の高い予後予測ツールの開発が急務であった。

一方、「この患者が1年以内に死亡したら驚きますか？」と自問自答し、それに対して「驚く」もしくは「驚かない」で答える Surprise question (SQ)というツールが存在し、その患者の1年以内の予後を予測する簡便なツールとして、緩和ケアを導入すべき患者を早期に同定するため、実際の臨床現場で使用される機会も多い (Moss AH et al., 2010; Moroni M et al., 2014)。過去の研究において、「この患者が30日以内に死亡したら驚きますか？」や「この患者が7日以内に死亡したら驚きますか？」と自問自答し、それに答える、30-day surprise question や7-day surprise question など、1年よりも短期間での予後を予測するためのツールとしても SQ が有用である可能性が示されており、期間内での死亡を予測する感度が高いことが明らかとなっている (Hamano J et al., 2015)。しかし、SQ がさらに短い期間内での予後予測において有用であるかの検証は

今まで行われて来なかった。そこで本研究は Palliative Performance Scale が (PPS)20 以下となった、全身状態が悪化したがん患者を対象とし、「この患者が 3 日以内に死亡したら驚きますか？」と主治医が自問自答する 3-day surprise question (3DSQ)、及び「この患者が 1 日以内に死亡したら驚きますか？」と自問自答する 1-day surprise question (1DSQ)、それぞれの 3 日以内、1 日以内の死亡を予測する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を明らかにし、死亡直前期がん患者の予後予測ツールとして SQ が有用であるかを検証することを目的とした。また、副次解析として 3DSQ においては医師が「3 日以内に死亡しても驚かない」と予想したにも関わらず、予想が外れ 4 日以上生存した患者の特徴を、1DSQ においては医師が「1 日以内に死亡しても驚かない」と予想し、その予想が的中し 1 日以内に死亡した患者の特徴をそれぞれ同定することを目的とした。

4. 研究目的

本研究の目的は、死亡直前期がん患者の予後予測ツールとして Surprise question が有用であるかを検証することである。

5. 方法

5.1 研究の枠組み

本研究は EASED (East-Asian collaborative cross-cultural Study to Elucidate the Dying process) という研究の一部として施行された。EASED は日本、韓国、台湾において行われた国際多施設共同前向き観察研究であり、本研究は試験期間内に日本国内の登録施設に入院となった患者を対象とした。

EASED はホスピス・緩和ケア病棟に入院する終末期がん患者において、3 日以内の死亡と 1 日以内の死亡を予測する指標を開発することを主な目的とした研究である。また、副次的な目的として、ホスピス・緩和ケア病棟に入院する終末期がん患者において、終末期医療の実態調査を行うことも目的としている。終末期医療の実態調査として①がん患者死亡直前期の死亡を予測する指標を開発すること。また、死亡直前期の医学的過程を観察すること。②終末期における症状や治療の頻度を探索すること。③終末期に多い症状(疼痛、呼吸困難、喘鳴、不眠、腹部膨満感)に対して特定の治療(医療用麻薬の投与、コルチコステロイドの投与、抗菌薬の投与、抗コリン薬の投与など)を行った際の症状の変化を探索すること。④血液検査やバイタルサイン、また、ホスピス・緩和ケア病棟内で想定されうる非侵襲的な治療(輸液や栄養管理、胸水や腹水の除去、苦痛緩和目的の鎮静など)が生命予後に与える影響を探索すること。⑤終末期についての話し合い(予想される生存期間、死が差し迫っていること、心肺蘇生を行うかについての話し合い)の有無、心理的側面や社会的側面(スピリチュアリティなど)、死亡直前の状況(家族の立ち合いがあったか、終末期の生活の質の変化)、などの現状を探索することの 5 つを目的とした。

本研究は上記項目の①に関連した、がん患者死亡直前期の死亡を予測する指標を開発すること、に含まれる付帯研究である。

5.2 研究期間

EASED の登録期間は、各施設における研究許可日から 2017 年 12 月 31 日までであり、追跡期間は、各施設における研究許可日から 2018 年 6 月 30 日までであった。

5.3 対象患者

研究期間中、国内の研究参加施設に初めて入院した患者を連続的に 1 回のみ、重複せずに登録した。適格基準は①年齢が 18 歳以上である患者、②組織診断、細胞診断、

臨床診断のいずれかにより局所進行、もしくは遠隔転移があると診断されたがん患者、③研究参加施設のホスピス・緩和ケア病棟に入院する患者、の三つを条件とした。除外基準としては以下の二つであり、①一週間以内の転院や退院がすでに予定されている患者、②患者やその家族から本研究への参加を拒否する旨の意思表示があった患者、とした。

5.4 データ収集と統計解析

5.4.1 3DSQ に関する検討

研究対象となった患者に関わるすべての情報は EASED より情報を得た。3DSQ の有用性を検討するため、患者の PPS が 20 以下となった同日に主治医へ「この患者さんが 3 日以内に死亡したら驚きますか？」の質問をし、その返答を「驚く」、もしくは「驚かない」、の二択で収集した。その他、副次解析である 3DSQ においては主治医が「3 日以内に死亡しても驚かない」、と予想したにも関わらず、予想が外れ 4 日以上生存した患者の特徴を解析するために各種患者情報も収集した。収集した患者情報として入院時の性別、年齢、がんの原発部位、がんの転移部位、合併症、がんに対する治療歴、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status、PPS を、また、入院中の治療歴として酸素療法の有無、医療用麻薬投与の有無、鎮静の有無、に関する情報を得た。それに加え PPS が 20 以下になったと主治医が判断した同日の身体的所見として、Richmond Agitation Sedation Scale score (RASS)、視覚刺激への反応の有無、言語刺激への反応の有無、四肢末梢のチアノーゼの有無、橈骨動脈の触知の可否、下顎呼吸の有無、気道分泌物の増加の有無、嚥下障害の有無を、バイタルサインとして、体温、経皮的動脈血酸素飽和度、呼吸数を、臨床的症状として、疼痛、呼吸困難、倦怠感、浮腫、胸水貯留、腹水貯留に関しての情報も同時に収集した。これらの患者情報は、過去に予後を予測するためのツールで使用された項目を中心とし、研究グループ内で相談し、緩和ケアを専門とする医師が日常の臨床現場で予後の予測に有用であると考えられる情報を加えて収集した。

収集した情報をもとに以下の手順で解析を進めた。第一段階として、各患者で PPS が 20 以下となった同日を「1 日目」と定義し、1 日目から 3 日目までに死亡した患者を「3 日以内の死亡」、と定義した。その上で主治医の SQ に対する「驚く」、もしくは「驚かない」、の返答と、3 日目の患者の「生存」、もしくは「死亡」、の状態を基に 2×2 分割表を作成した。この 2×2 分割表を用いて、3DSQ の 3 日以内の死亡を予測する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を解析した。第二段階として、主治医が「3 日以内に死亡しても驚かない」と返答したにも関わらず、4 日以上生存した患

者の特徴を明らかにするため、2×2 分割表を基に患者を四つの群に分類した。Group A は主治医が「驚かない」と答え、実際に 3 日以内に死亡した患者で構成され、Group B は主治医が「驚かない」と答えたにも関わらず、実際は 3 日以内に死亡しなかった患者で構成された。Group B は別名で Lived longer group と定義した。続いて Group C は主治医が「驚く」と答えたにも関わらず、医師の予想が外れ、実際は 3 日以内に死亡した患者で構成され、Group D は主治医が「驚く」と答え、実際には 3 日以内には死亡しなかった患者で構成された。その後、四つのグループを、Lived longer group (Group B) と、それ以外の Group A、Group C、Group D の合計で構成される Other group の二つに分類した。第三段階として、Lived longer group と Other group を比較し、連続変数に対しては Wilcoxon 検定を、順序変数に対しては Cochran–Armitage 傾向検定を、名義変数に対しては Fisher の正確検定を用い、単変量解析を行った。第四段階として第三段階の単変量解析で有意であった変数を抽出した後、多変量ロジスティック回帰分析を用いた多変量解析を行い、Lived longer group に関連する患者の因子を同定した。

5.4.2 1DSQ に関する検討

研究対象となった患者に関わるすべての情報は EASED より情報を得た。3DSQ に関する検討同様に 1DSQ の有用性を検討するため、患者の PPS が 20 以下となった同日に主治医へ「この患者さんが 1 日以内に死亡したら驚きますか？」の質問を行い、それに対する返答を「驚く」、もしくは「驚かない」の 2 択で回答を得た。副次解析である、1DSQ において、主治医が「1 日以内に死亡しても驚かない」、と予想し、実際に 1 日以内に死亡した患者の特徴を解析するため、入院時の性別、年齢、がんの原発部位、がんの転移部位、がんに対する治療歴や、入院中の治療歴として、酸素療法の有無、コルチコステロイド投与の有無、点滴治療の有無、医療用麻薬投与の有無、鎮静の有無、喀痰量調整のため抗コリン薬使用の有無等に関する情報を得た。さらに、PPS が 20 以下となったと主治医が判断した同日のバイタルサインや身体的所見、臨床兆候についての患者情報も収集した。バイタルサインとして、体温、経皮的動脈血酸素飽和度、呼吸数、尿量に関する情報を、身体的所見として Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status、RASS、視覚刺激への反応の有無、言語刺激への反応の有無、首の過伸展の有無、呻吟の有無、眼瞼が閉じられるかの可否、無呼吸の有無、チェーンストークス呼吸の有無、四肢末梢のチアノーゼの有無、橈骨動脈の触知の可否、下顎呼吸の有無、気道分泌物の増加の有無、嚥下障害の有無に関しての情報も同時に収集した。これらの患者情報は過去の予後予測ツールで使用された項目を中心に、日常臨床の中で予後の予測に使用されることが多い情報を収集

した。ただし、3DSQに関する検討の解析過程や結果も鑑み、予後の予測と関連性が著しく乏しいと考えられた情報等は除外するなどの調整を行った。

3DSQ同様に1DSQにおいても上記で得られた患者情報を基に解析を行った。第一段階として、各患者でPPSが20以下となった同日を「0日目」と定義し、0日目から1日目までに死亡した患者を「1日以内の死亡」、と定義した。その後、主治医のSQに対する「驚く」、もしくは「驚かない」、の返答と、1日目の患者の「生存」、もしくは「死亡」、の状態を基に2×2分割表を作成した。この2×2分割表を用いて1DSQの1日以内の死亡を予測する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を解析した。第二段階として、主治医が1日以内に死亡しても驚かないと予想し、実際に1日以内に死亡した患者の特徴を明らかにするため、主治医が「驚かない」、と答えた患者を2×2分割表を基に二つの群に分類した。一方は、医師が「驚かない」と答え、実際に1日以内に死亡した患者で構成された群であり、Group A (別名 Predictable death group) と定義した。もう一方は、医師が「驚かない」と答えたが、実際には1日以内に死亡しなかった患者で構成された群であり、Group B と定義とした。第三段階として Predictable death group と Group B 群を比較し、連続変数に対しては Wilcoxon 検定を、順序変数に対しては Cochran–Armitage 傾向検定を、名義変数に対しては Fisher の正確検定を用いて単変量解析を行った。第四段階として第三段階の単変量解析で有意であった変数に対して、多変量ロジスティック回帰分析を用いた多変量解析を行い、Predictable death group に関連する患者因子の同定を試みた。

上記、3DSQ 及び 1DSQ に関する検討で行った全ての統計解析は P 値が 0.05 未満であることを統計的有意とした。解析ソフトは Windows 版 JMP Pro 14 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用い、全ての統計解析は東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野、山口拓洋教授にご指導を頂きながら行った。

5.4.3 Palliative Performance Scale (PPS) について

Palliative Performance Scale は患者の移動能力、活動性と症状、Activities of Daily Living (ADL)、経口摂取量、意識レベルを基に予後を予測するツールとして、1996 年に Anderson らによって提唱された (Anderson F et al., 1996)。PPS が 10-30、40、50-100 に分類した場合、診察時からの中央値がそれぞれ 9 日、14 日、34 日であると報告されている (Weng LC et al., 2009)。なお、本研究では PPS が 20 以下であることを死亡直前期と定義し、全ての患者において PPS が 20 以下となった同日に主治医より SQ の回答を得た。PPS を表 1 として以下に提示する。

表 1 Palliative Performance Scale

	起居	活動と症状	ADL	経口摂取	意識レベル
100	100%起居	正常の活動が可能 症状なし	自立	正常	清明
90		正常の活動が可能 いくらか症状あり			
80		努力すれば正常の 活動が可能			
70	ほとんど起居	何らかの症状があ り、通常活動が困 難	時に介助	正常または減少	清明または混乱
60		明らかな症状があ り仕事を行う事が 困難			
50	ほとんど座位	著明な症状があ り、どんな仕事を する ことも困難	しばしば介助	減少	清明または混乱 または傾眠
40	ほとんど臥床		ほとんど介助		
30	常に臥床		全介助		
20				数口以下	
10				マウスケアのみ	傾眠または昏睡

ADL: Activities of Daily Living

5.5 倫理的配慮

EASED 及び本研究は「ヘルシンキ宣言 (2013 年修正)」と「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)を遵守して実施された。

EASED 及び本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の「侵襲を伴わない研究」において「介入を行わない研究」の「人体から採取された試料を用いない研究」に該当し、インフォームド・コンセントを受けることを要しない研究に分類される。実施を病院ホームページで公開し、本研究についての概要や収集される情報の用途や使用目的を研究対象者に公開することで、研究が実施又は継続されることについて研究対象者等が拒否できる機会を保障する工夫を行った。

以上より、個々の患者からの同意は取得せずに情報開示を行うこととし、東北大学での研究においては東北大学医学系研究科倫理委員会 2016-1-689 の承認を得て研究を実施した。

6. 結果

6.1 3DSQ に関する検討

6.1.1 患者背景

2017年1月から同年12月の期間で実施され、日本国内22か所の登録施設から1896人が研究登録された。登録患者全体の入院在院日数の中央値は16日(範囲:0-375日)であり、生存期間中央値は17日(範囲:0-375日)であった。その中で240人はPPSが20以下となった同日のデータの欠損があり、245人は死亡せずに退院したため合計で485人は研究対象から除外となった。最終的に解析対象となった患者数は1411人であり、解析対象となった1411人の特徴を表2に示す。

表2: 解析された1411人の特徴

特徴	人数(%)
年齢, 平均 (標準偏差) [範囲]	72.6 (12.2) [25-100]
男性	716 (50.7)
がんの原発部位	
肺	242 (17.1)
胃/食道	207 (14.67)
大腸/直腸	186 (13.1)
前立腺/膀胱/腎臓/精巣	102 (7.2)
膵臓	146 (10.3)
子宮/卵巣	82 (5.8)
肝臓/胆嚢	121 (8.5)
その他	325 (23.0)
転移部位	
肝臓	565 (40.0)
骨	380 (26.9)
肺	530 (37.5)
がんに対する治療歴	
手術	594 (42.0)
抗がん化学療法	866 (61.3)
ホルモン治療	14 (0.9)

放射線治療	11 (0.7)
合併症	
心疾患	82 (5.8)
脳血管疾患	112 (7.9)
肺	83 (5.8)
糖尿病	184 (13.0)
認知症	125 (8.8)
Eastern cooperative oncology group performance status	
0-1	8 (0.6)
2	79 (5.6)
3	549 (38.9)
4	775 (54.9)
Palliative Performance Scale	
20 以下	326 (23.1)
30	296 (21.0)
40	410 (29.0)
50	281 (20.0)
60 以上	98 (6.9)
予測予後日数 (日), 平均 (標準偏差) [範囲]	27.1 (22.9) [0-180]

平均年齢は 72.6 歳 (標準偏差: 12.2) [範囲: 25-100]であり、716 人 (50.7%)は男性であった。がんの原発部位としては肺が 242 人 (17.1%)と最も多く、続いて上部消化管 207 人 (14.7%)、下部消化管 186 人 (13.1%)、膵臓 146 人 (10.3%)の順に多く認められた。入院時の Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status は 3 が 549 人 (38.9%)、4 が 775 人 (54.9%)であり、PPS が 20 以下であった患者は 326 人 (23.1%)であった。

6.1.2 3DSQ における 3 日以内の死亡を予測する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率の結果

表 3 に 2×2 分割表とその分割表を基に解析された感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を示す。

表 3: 3DSQ における 2×2 分割表

グループ	3 日以内に死亡	3 日以内に死亡していない
驚かない	Group A; 636	Group B; 543
驚く	Group C; 38	Group D; 194

感度	94.3% (95% CI: 92.7% - 95.8%)	陽性的中率	53.9% (95% CI: 53.0% - 54.7%)
特異度	26.3% (95% CI: 24.8% - 27.6%)	陰性的中率	83.6% (95% CI: 78.7% - 87.7%)

Group A: 主治医が「驚かない」と答え、実際に 3 日以内に死亡した患者群

Group B (Lived longer group): 主治医が「驚かない」と答えたが、実際は 3 日以内に死亡しなかった患者群

Group C: 主治医が「驚く」と答えたが、実際は 3 日以内に死亡した患者群

Group D: 主治医が「驚く」と答え、実際に 3 日以内には死亡しなかった患者群

CI: Confidence interval

全体のうち 1179 人 (83%) の患者に対して主治医は 3 日以内に死亡しても驚かないと返答した。3DSQ の 3 日以内の死亡を予測する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ 94.3% (95% confidence interval [CI]: 92.7% - 95.8%)、26.3% (95% CI: 24.8% - 27.6%)、53.9% (95% CI: 53.0% - 54.7%)、83.6% (95% CI: 78.7% - 87.7%) であった。

6.1.3 特徴的な身体兆候における3日以内の死亡を予測する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率の結果

既報より、3日以内の死亡を予測する際に使用される身体兆候の中で最も感度が高い兆候であると報告されている Richmond Agitation Sedation Scale score (RASS)、特異度が高い兆候であると報告されている橈骨動脈の触知の可否、経皮的動脈血酸素飽和度の三つの兆候に関して、本研究での対象群における3日以内の死亡を予測する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を解析した。結果を表4に示す。

表4: 特徴的な身体兆候が3日以内の死亡を予測する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率

身体兆候	感度 (95% CI)	特異度 (95% CI)	陽性的中率 (95% CI)	陰性的中率 (95% CI)
RASS が-1 以下	30.7% (28.2% - 33.3%)	65.8% (63.5% - 68.1%)	45.1% (41.4% - 48.9%)	50.9% (49.2% - 52.8%)
経皮的動脈血酸素飽和度が89%以下	15% (13.3% - 16.4%)	95.2% (93.8% - 96.4%)	73.2% (65.1% - 80.0%)	56.2% (55.3% - 56.9%)
橈骨動脈の触知が困難	8.5% (7.4% - 9.3%)	98.2% (97.3% - 98.9%)	81.2% (70.6% - 88.6%)	54.6% (54.0% - 54.9%)

RASS: Richmond Agitation Sedation Scale score

CI: Confidence interval

6.1.4 Lived longer group に関連する因子の同定結果

表 5 に単変量解析の結果を示し、表 6 においては表 5 で有意差を認めた項目を抜粋し、以下に示す。

表 5: Lived longer group に関連する因子を同定するために行った単変量解析の結果 (全因子)

総数 (n=1411)		総数	Lived longer group		Other group		p
変数		n	n	%	n	%	
年齢	20-59 歳	211	65	30.81	146	69.19	0.671
	60-69 歳	328	141	42.99	187	57.01	
	70-79 歳	424	172	40.57	252	59.43	
	80-89 歳	369	136	36.86	233	63.14	
	≥90 歳	79	29	36.71	50	63.29	
性別	男	716	289	40.36	427	59.64	0.155
	女	695	254	36.55	441	63.45	
がんの原発部位	肺	242	93	38.48	149	61.57	1.000
	食道/胃	207	90	43.48	117	56.52	0.122
	大腸	186	65	34.95	121	65.05	0.295
	肝臓/胆嚢	121	42	34.71	79	65.29	0.435
	膵臓	146	57	39.04	89	60.96	0.929
	卵巣/子宮	82	27	32.93	55	67.07	0.349
	その他	102	42	41.18	60	58.82	0.598
肝転移	なし	846	342	40.43	504	59.57	0.074
	あり	565	201	35.58	364	64.42	
骨転移	なし	1031	387	37.54	644	62.46	0.241
	あり	380	156	41.05	224	58.95	
肺転移	なし	880	352	40	528	60	0.142
	あり	530	191	36.04	339	63.96	
心疾患の既往	なし	1329	515	38.75	814	61.25	0.483
	あり	82	28	34.15	54	65.85	
脳血管疾患の既往	なし	1299	502	38.65	797	61.35	0.687
	あり	112	41	36.61	71	63.39	

呼吸器疾患の既往	なし	1328	508	38.25	820	61.75	0.487
	あり	83	35	42.17	48	57.83	
糖尿病の既往	なし	1227	467	38.06	760	61.94	0.417
	あり	184	76	41.3	108	58.7	
認知症の既往	なし	1286	498	38.72	788	61.28	0.565
	あり	125	45	36	80	64	
精神疾患の既往	なし	139	53	38.13	86	61.87	1.000
	あり	1272	490	38.52	782	61.48	
がんに対する 外科手術歴	なし	817	325	39.78	492	60.22	0.245
	あり	594	218	36.7	376	63.3	
抗がん化学療法歴	なし	544	204	37.5	340	62.5	0.746
	あり (1 か月より以前)	740	292	39.46	448	60.54	
	あり (1 か月以内)	126	47	37.3	79	62.7	
ホルモン治療歴	なし	1397	538	38.51	859	61.49	1.000
	あり	14	5	35.71	9	64.29	
放射線治療歴	なし	1400	539	38.5	861	61.5	1.000
	あり	11	4	36.36	7	63.64	
酸素投与	なし	959	378	39.42	581	60.58	0.291
	あり	451	164	36.36	287	63.64	
医療用麻薬の投与	なし	324	150	46.3	174	53.7	0.002
	あり	1072	393	36.7	679	63.3	
Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	3 以下	636	249	39.15	387	60.85	0.641
	4	775	294	37.94	481	62.06	
持続的鎮静	なし	1349	534	39.6	815	60.4	0.006
	あり	47	9	19.2	38	80.8	
Richmond Agitation Sedation Scale score	-5 から-2	667	246	36.9	421	63.1	0.124
	-1 から 5	726	297	40.9	429	59.1	

言語刺激への反応	なし	1172	477	40.7	695	59.3	0.002
低下	あり	224	66	29.5	158	70.5	
視覚刺激への反応	なし	1012	420	41.5	592	58.5	0.001
低下	あり	384	123	32	261	68	
四肢末梢のチアノーゼ	なし	1146	466	40.7	680	59.3	0.004
	あり	250	77	30.8	173	69.2	
橈骨動脈の触知	なし	1327	531	40	796	60	<0.001
	あり	69	12	17.4	57	82.6	
下顎呼吸	なし	1346	540	40.1	806	59.89	<0.001
	あり	50	3	6	47	94	
喀痰の増加	なし	1067	435	40.8	632	59.2	0.009
	あり	329	108	32.8	221	67.2	
体温	37.5°C未満	947	374	39.49	573	60.51	0.422
	37.5°C以上	309	130	42.07	179	57.93	
経皮的動脈血酸素飽和度	90%以上	123	27	22	96	78	<0.001
	90%未満	1162	492	42.2	674	57.8	
呼吸回数	1分間に24回以下	1100	449	40.8	651	59.2	0.041
	1分間に25回以上	76	22	29	54	71	
疼痛	IPOS (from 0 to 1)	1110	430	38.7	680	61.3	0.811
	IPOS (from 2 to 4)	286	113	39.5	173	60.5	
呼吸困難	IPOS (from 0 to 1)	1098	439	39.9	659	60.1	0.111
	IPOS (from 2 to 4)	298	104	34.9	194	65.1	
倦怠感	IPOS (from 0 to 1)	505	201	39.8	304	60.2	0.901
	IPOS (from 2 to 4)	555	223	40.18	332	59.82	
浮腫	なし	566	225	39.8	341	60.2	0.615
	あり	830	318	38.3	512	61.7	
症状のある胸水	なし	1148	454	39.55	694	60.45	0.284
	あり	248	89	35.9	159	64.11	
症状のある腹水	なし	1180	461	39.07	719	60.93	0.759
	あり	216	82	37.96	134	62.04	

Lived longer group: 主治医が「驚かない」と答えたが、実際は3日以内に死亡しなかった患者群

Other group: Group A (主治医が「驚かない」と答え、実際に3日以内に死亡した患者群)、Group C (主治医が「驚く」と答えたが、実際は3日以内に死亡した患者群)、及

び、Group D(主治医が「驚く」と答え、実際に3日以内には死亡しなかった患者群)を合計した群

IPOS: Integrated Palliative care Outcome Scale

表 6: Lived longer group に関連する患者因子を同定するために行った単変量解析の結果 (表 5 で有意差を認めた因子の抜粋)

総数 (n=1411)		総数	Lived longer group		Other group		p
変数		n	n	%	n	%	
言語刺激への反応の低下	なし	1172	477	40.7	695	59.3	0.002
	あり	224	66	29.5	158	70.5	
視覚刺激への反応の低下	なし	1012	420	41.5	592	58.5	0.001
	あり	384	123	32	261	68	
四肢末梢のチアノーゼ	なし	1146	466	40.7	680	59.3	0.004
	あり	250	77	30.8	173	69.2	
橈骨動脈の触知	不可	1327	531	40	796	60	<0.001
	可	69	12	17.4	57	82.6	
下顎呼吸	なし	1346	540	40.1	806	59.89	<0.001
	あり	50	3	6	47	94	
喀痰の増加	なし	1067	435	40.8	632	59.2	0.009
	あり	329	108	32.8	221	67.2	
呼吸回数	1分間に24回以下	1100	449	40.8	651	59.2	0.041
	1分間に25回以上	76	22	29	54	71	
経皮的動脈血酸素飽和度	90%以上	123	27	22	96	78	<0.001
	90%未満	1162	492	42.2	674	57.8	
医療用麻薬の投与	なし	324	150	46.3	174	53.7	0.002
	あり	1072	393	36.7	679	63.3	
持続的鎮静	なし	1349	534	39.6	815	60.4	0.006
	あり	47	9	19.2	38	80.8	
点滴治療	なし	514	181	35.2	333	64.8	0.035
	あり	882	362	42	520	58	

単変量解析の結果、Lived longer group に関連する患者因子として、言語刺激への反応の低下の有無 ($p = 0.001$)、視覚刺激への反応の低下の有無 ($p = 0.001$)、四肢末梢のチアノーゼ出現の有無 ($p = 0.004$)、橈骨動脈の触知の可否 ($p < 0.001$)、下顎呼吸の有無 ($p < 0.001$)、喀痰の増加の有無 ($p = 0.009$)、呼吸回数増加の有無 ($p = 0.041$)、経皮的動脈血酸素飽和度 ($p < 0.001$)、医療用麻薬使用の有無 ($p = 0.002$)、持続的鎮静の有無 ($p = 0.005$)、点滴治療の有無 ($p = 0.035$)が同定された。

続いて、表 7 に Lived longer group に関連する患者因子を同定するために行った多変量解析の結果を示す。

表 7: Lived longer group に関連する患者因子を同定するために行った多変量解析の結果

変数		OR (95%CI)	p
橈骨動脈の触知	可能	2.291(1.13-4.64)	0.021
	不可能	Ref	
下顎呼吸	なし	6.756(2.02-22.50)	0.002
	あり	ref	
経皮的動脈血酸素飽和度	90%以上	1.925(1.19-3.10)	0.007
	90%未満	ref	
医療用麻薬の投与	あり	1.479(1.08-2.01)	0.013
	なし	ref	
持続的鎮静	なし	2.640(1.12-6.17)	0.017
	あり	ref	

OR: Odds ratio

CI: Confidence interval

Lived longer group に関連する患者因子を同定するために行った多変量解析の結果、橈骨動脈の触知が可能であること (odds ratio [OR] 2.29; 95% CI: 1.13 - 4.64; $p = 0.021$)、下顎呼吸がないこと (OR 6.76; 95% CI: 2.02 - 22.50; $p = 0.002$)、経皮的動脈血酸素飽和度が 90%以上であること (OR 1.93; 95% CI: 1.19 - 3.10; $p = 0.007$)、医療用麻薬が投与されていること (OR 1.48; 95% CI: 1.08 - 2.01; $p = 0.013$)、持続的鎮静治療が行われていないこと (OR 2.64; 95% CI: 1.12 - 6.17; $p = 0.017$)の 5 つの特徴が同定された。

6.2 1DSQ に関する検討

6.2.1 患者背景

患者背景は 6.1.1 3DSQ に関する検討の 6.1.2 患者背景と同様の患者群で検討を行った。

6.2.2 1DSQ における 1 日以内の死亡を予測する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率の結果

表 8 に 2×2 分割表、及び分割表を基に算出された 1DSQ における 1 日以内の死亡を予測する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を示す。

表 8: 2×2 分割表

グループ	1 日以内に死亡	1 日以内に死亡していない
驚かない	Group A; 232 (Predictable death group)	Group B; 615
驚く	51	513

感度	82.0% (95% CI: 77.5% - 85.8%)	陽性的中率	27.4% (95% CI: 25.9% - 28.7%)
特異度	45.5% (95% CI: 44.4% - 46.4%)	陰性的中率	91.0% (95% CI: 88.7% - 92.9%)

Group A (Predictable death group): 医師が「驚かない」と答え、実際に 1 日以内に死亡した患者群

Group B: 医師が「驚かない」と答えたが、実際は 1 日以内に死亡しなかった患者群

CI: Confidence interval

全体のうち 847 人 (60.0%) の患者に対して医師は 1 日以内に死亡しても驚かないと返答した。1DSQ の 1 日以内の死亡を予測する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中

率はそれぞれ 82.0% (95% [confidence interval: CI]: 77.5% - 85.8%)、45.5% (95% CI: 44.4% - 46.4%)、27.4% (95% CI: 25.9% - 28.7%)、91.0% (95% CI: 88.7% - 92.9%)であった。

6.2.3 Predictable death group に関連する因子の同定結果

表 9 に単変量解析の結果を示し、表 10 においては表 9 で有意差を認めた項目を抜粋し、以下に示す。

表 9: Predictable death group に関連する因子を同定するために行った単変量解析の結果 (全因子)

総数 (n=847)		総数	Group A (n=232)		Group B (n=615)		p
変数		n	n	%	n	%	
年齢	20-69 歳	328	104	31.7	224	68.3	0.03
	70 歳以上	519	128	24.7	391	75.3	
性別	男性	429	104	24.2	325	75.8	0.04
	女性	418	128	30.6	290	69.4	
がんの原発部位	肺	146	41	28.1	105	71.9	0.84
	食道/胃	125	28	22.4	97	77.6	0.19
	大腸	186	29	30.5	66	69.5	0.47
	肝臓/胆嚢	70	21	30.0	49	70.0	0.68
	膵臓	92	22	23.9	70	76.1	0.46
	子宮/卵巣	46	18	39.1	28	60.9	0.09
	その他	67	15	22.4	52	77.6	0.39
肝転移	なし	503	128	25.5	375	74.6	0.14
	あり	344	104	30.2	240	69.8	
骨転移	なし	614	170	27.7	444	72.3	0.80
	あり	380	62	26.6	171	73.4	
肺転移	なし	515	128	24.9	387	75.2	0.05
	あり	331	104	31.4	227	68.6	

心疾患の既往	なし	796	219	27.5	577	72.5	0.87
	あり	51	13	25.5	38	74.5	
脳血管疾患の既往	なし	780	216	27.7	564	72.3	0.57
	あり	67	16	23.9	51	76.1	
腎疾患の既往	なし	832	229	27.5	603	72.5	0.77
	あり	15	3	20.0	12	80.0	
糖尿病の既往	なし	735	201	27.4	534	72.7	1.00
	あり	112	31	27.7	81	72.3	
認知症の既往	なし	775	217	28.0	558	72.0	0.22
	あり	72	15	20.8	57	79.2	
がんに対する外科手術歴	なし	482	129	26.8	353	73.2	0.64
	あり	365	103	28.2	262	71.8	
抗がん化学療法歴	なし	312	78	25.0	234	75.0	0.12
	あり (1 か月より以前)	461	139	30.2	322	69.9	
	あり (1 か月以内)	73	15	20.6	58	79.5	
放射線治療歴	なし	842	231	27.4	611	72.6	1.00
	あり	5	1	20.0	4	80.0	
酸素投与	なし	327	63	19.3	264	80.7	<0.01
	あり	507	156	30.8	351	69.2	
医療用麻薬の投与	なし	188	38	20.2	150	79.8	0.04
	あり	646	181	28.0	465	72.0	
コルチコステロイドの全身投与	なし	568	144	25.4	424	74.7	0.40
	あり	266	75	28.2	191	71.8	
向精神薬使用の使用	なし	476	132	27.7	344	72.3	0.30
	あり	358	87	24.3	271	75.7	
抗うつ薬の使用	なし	599	147	24.5	452	75.5	0.08
	あり	235	72	30.6	163	69.4	
喀痰調整薬の使用	なし	790	208	26.3	582	73.7	1.00
	あり	44	11	25.0	33	75.0	

持続的鎮静	なし	802	210	26.2	592	73.8	0.84
	あり	32	9	28.1	23	71.9	
点滴治療	なし	331	102	30.8	229	69.2	0.02
	あり	503	117	23.3	386	76.7	
Richmond Agitation Sedation Scale score	-5 から-2	692	187	27.0	505	73.0	0.21
	-1 から5	141	31	22.0	110	78.0	
言語刺激への反応低下	なし	648	150	23.1	498	76.9	<0.01
	あり	186	69	37.1	117	62.9	
視覚刺激への反応低下	なし	549	116	21.1	433	78.9	<0.01
	あり	285	103	36.1	182	63.9	
四肢末梢のチアノーゼ	なし	638	142	22.3	496	77.7	<0.01
	あり	196	77	39.3	119	60.7	
橈骨動脈の触知	なし	769	184	23.9	585	76.0	<0.01
	あり	65	35	53.9	30	46.1	
嚥下障害	なし	444	169	38.1	275	61.9	<0.01
	あり	403	303	75.1	100	24.8	
下顎呼吸	なし	784	186	23.7	598	76.3	<0.01
	あり	50	33	66.0	17	34.0	
首の過伸展	なし	789	200	25.4	589	74.6	0.02
	あり	45	19	42.2	26	57.8	
眼瞼を閉じられるか	不可能	773	196	25.4	577	74.6	0.04
	可能	61	23	37.7	38	62.3	
呻吟	なし	793	201	25.4	592	74.6	0.02
	あり	41	18	43.9	23	56.1	
直近 12 時間の尿量	200mL 以上	630	132	21.0	498	79.0	<0.01
	200mL 未満	204	87	42.7	117	57.3	
無呼吸	なし	707	185	26.2	522	73.8	0.91
	あり	127	34	26.8	93	73.2	
チェーンストークス呼吸	なし	781	201	25.7	580	74.3	0.20
	あり	53	18	34.0	35	66.0	
体温	37.5°C未満	568	154	27.1	414	72.9	0.08
	37.5°C以上	206	43	20.9	163	79.1	

経皮的動脈血酸素飽和度	90%以上	92	48	52.2	44	47.8	<0.01
	90%未満	707	158	22.4	549	77.6	
呼吸回数	1分間に24回以下	689	173	25.1	516	74.9	0.06
	1分間に25回以上	58	21	36.2	37	63.8	
痛み	IPOS (0から1)	534	129	24.2	405	75.8	0.07
	IPOS (2から4)	300	90	30.0	210	70.0	
呼吸困難	IPOS (0から1)	493	115	23.3	378	76.7	0.02
	IPOS (2から4)	341	104	30.5	237	69.5	
倦怠感	IPOS (0から1)	434	115	26.5	319	73.5	0.87
	IPOS (2から4)	400	104	26.0	296	74.0	
せん妄	なし	398	111	27.9	287	72.1	0.35
	あり	436	108	24.8	328	75.2	
浮腫	なし	330	78	23.6	252	76.4	0.17
	あり	504	141	28.0	363	72.0	

Group A (Predictable death group): 医師が「驚かない」と答え、実際に1日以内に死亡した患者群

Group B: 医師が「驚かない」と答えたが、実際は1日以内に死亡しなかった患者群

IPOS: Integrated Palliative care Outcome Scale

表 10: Predictable death group に関連する患者因子を同定するために行った単変量解析の結果 (表 9 で有意差を認めた因子の抜粋)

変数		総数 (n=847)		Predictable death group (Group A)		Group B		P
		n	%	n	%	n	%	
年齢	20-69 歳	328	38.7	104	31.7	224	68.3	0.03
	70 歳以上	519	61.3	128	24.7	391	75.3	
性別	男	429	50.6	104	24.2	325	75.8	0.04
	女	418	49.4	128	30.6	290	69.4	
言語刺激への反応の低下	なし	648	76.5	150	23.1	498	76.9	<0.01
	あり	186	22.5	69	37.1	117	62.9	

視覚刺激への反応の低下	なし	549	116	21.1	433	78.9	<0.01
	あり	285	103	36.1	182	63.9	
嚥下障害	なし	444	169	38.1	275	61.9	<0.01
	あり	403	303	75.1	100	24.8	
四肢末梢のチアノーゼ	なし	638	142	22.3	496	77.7	<0.01
	あり	196	77	39.3	119	60.7	
橈骨動脈の触知	なし	769	184	23.9	585	76.0	<0.01
	あり	65	35	53.9	30	46.1	
下顎呼吸	なし	784	186	23.7	598	76.3	<0.01
	あり	50	33	66.0	17	34.0	
首の過伸展	なし	789	200	25.4	589	74.6	0.02
	あり	45	19	42.2	26	57.8	
眼瞼を閉じられるか	不可能	773	196	25.4	577	74.6	0.04
	可能	61	23	37.7	38	62.3	
呻吟	なし	793	201	25.4	592	74.6	0.02
	あり	41	18	43.9	23	56.1	
直近 12 時間の尿量	200mL 以上	630	132	21.0	498	79.0	<0.01
	200mL 未満	204	87	42.7	117	57.3	
呼吸困難	0-1	493	115	23.3	378	76.7	0.02
	2-4	341	104	30.5	237	69.5	
経皮的動脈血酸素飽和度	90%以上	92	48	52.2	44	47.8	<0.01
	90%未満	707	158	22.4	549	77.6	
酸素投与	なし	327	63	19.3	264	80.7	<0.01
	あり	507	156	30.8	351	69.2	
医療用麻薬の投与	なし	188	38	20.2	150	79.8	0.04
	あり	646	181	28.0	465	72.0	
点滴治療	なし	331	102	30.8	229	69.2	0.02
	あり	503	117	23.3	386	76.7	

単変量解析の結果、Predictable death group に関連する患者因子として、直近 12 時間の尿量低下の有無 ($p < 0.01$)、言語刺激への反応の低下の有無 ($p < 0.01$)、視覚刺激への反応の低下の有無 ($p < 0.01$)、酸素投与の有無 ($p < 0.01$)、四肢末梢のチアノーゼ出現の有無 ($p < 0.01$)、橈骨動脈の触知の可否 ($p < 0.01$)、嚥下障害の有無 ($p < 0.01$)、

下顎呼吸の有無 ($p < 0.01$)、経皮的動脈血酸素飽和度 ($p < 0.01$)、首の過伸展の有無 ($p = 0.02$)、呻吟の有無 ($p = 0.02$)、呼吸困難の有無 ($p = 0.02$)、点滴治療の有無 ($p = 0.02$)、年齢 ($p = 0.03$)、性別 ($p = 0.04$)、眼瞼を閉じられるか ($p = 0.04$)、医療用麻薬使用の有無 ($p = 0.04$)の合計 17 個が同定された。

続いて、表 13 に Predictable death group に関連する患者因子を同定するために行った多変量解析の結果を示す。

表 11: Predictable death group に関連する患者因子を同定するために行った多変量解析の結果

変数		OR (95%CI)	p
視覚刺激への反応の低下	あり	1.710 (1.03-2.82)	0.04
	なし	Ref	
橈骨動脈の触知	不可能	2.325 (1.21-4.46)	0.01
	可能	Ref	
下顎呼吸	あり	2.695 (1.28-5.63)	0.01
	なし	Ref	
直近 12 時間の尿量	200mL 未満	2.107 (1.41-3.12)	<0.01
	200mL 以上	Ref	
経皮的動脈血酸素飽和度	90%未満	3.204 (1.95-5.26)	<0.01
	90%以上	Ref	

OR: Odds ratio

Predictable death group に関連する患者因子を同定するために行った多変量解析の結果、視覚刺激への反応が低下していること (odds ratio [OR] 1.71; 95% CI: 1.03 – 2.82; $p = 0.04$)、橈骨動脈の触知が困難であること (OR 2.33; 95% CI: 1.21 – 4.46; $p = 0.01$)、下顎呼吸が認められること (OR 2.70; 95% CI: 1.28 – 5.63; $p = 0.01$)、直近 12 時間の尿量が低下していること (OR 2.11; 95% CI: 1.41 – 3.12; $p < 0.01$)、経皮的動脈血酸素飽和度が 90%未満であること (OR 3.02; 95% CI: 1.95 – 5.26; $p < 0.01$)の 5 つの特徴が同定された。

7. 考察

3DSQに関する検討における考察であるが、本研究において、3DSQはがん患者の死亡直前期における予後を予測するツールとして有用であることを示したと同時に、医師が3日以内に死亡しても驚かないと考えたが、予想に反して長期に生存した患者の特徴を示すことができた。

3DSQが患者の3日以内の死亡を予測する感度、特異度はそれぞれ94.3%と26.3%であった。過去のSQに関する研究において1年以内の死亡を予測する感度、特異度はそれぞれ48.2% - 83.7%、69.3% - 89.8%であり (White N et al., 2017; Moroni M et al., 2014; Lefkowitz C et al., 2016)、30日以内の死亡を予測する感度、特異度はそれぞれ95.6%、37.0%であった (Hamano J et al., 2015)。これらの研究と比較しても、3DSQの期間内での死亡を予測する感度は高いことが示された。加えて、3日以内の予後を予測する際に使用されることが多い患者の三つの特徴的身体兆候に関しても (Hui D et al., 2014)、本研究での対象患者で感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を解析したが、いずれの兆候の感度と比較しても3DSQの感度の方が高い結果となった。3DSQの感度が高くなった理由として、医師へSQの質問した時期を患者のPPSが20以下となった同日で統一した点が考えられる。医師はPPSが20以下となった患者の予後は短いことを知っていたため、多くの医師がSQに対して「驚かない」と答えた可能性があるからである。実際に、がん患者において「PPSが20以下である」という身体兆候は予後を予測するための身体兆候としても知られており、3日以内の死亡を予測する感度は64%であると報告されている (Hui D., et al. 2014)。その結果と比較しても3DSQの方が高い感度を有していることから、患者の身体兆候や臨床的特徴にSQという「医師の直感」が加わることで予後予測の感度が上昇する可能性が示唆された。

過去の研究において、患者の家族は患者の予期せぬ死亡に最も心的なストレスを感じることを示されている (Barry LC et al., 2002)。このことから、死亡直前期の予後予測ツールは高い感度を有し、死亡する可能性のある患者をもれなく拾い上げることができる特性が必要であると考えていた。その点において、3DSQは感度が極めて高く、3日以内に死亡する可能性のある患者をもれなく拾い上げることができる点は死亡直前期の予後予測ツールとして最大の強みであると考えられる。日常の臨床において、もし医師が3DSQに対して「驚かない」と考えた場合、医師はその家族に対して患者が3日以内に死亡する可能性があることを説明することが可能である。しかし、同時に特異度が低いため、予測が外れる可能性もあることも併せて注意深く説明しなければならない点には注意が必要である。

また、3DSQに関する研究においては、医師の3DSQにおける予後予測が外れ、医師の予想よりも長期に生存しやすい患者の特徴を5つ示すことが出来た。緩和ケア病棟において、医師はしばしば患者の予後を短く見積もることが知られている。患者が死亡する瞬間にその近くで立ち会うことを希望する患者家族は多く存在する (Hwang IC et al., 2013)。しかし、現代社会は仕事や家事、子育てなど性別を問わず多忙であることが多くなってきており、患者家族はいつまでも患者の側に付き添うことが出来なくなってきたことも事実である。このような社会背景において、予後を短く見積もりすぎ、患者家族を長く病院へ拘束することは医療者と患者家族の間に信頼関係を失うきっかけとなり得る。3DSQを予後予測ツールとして使用した際に、上記のような場面を少しでも防ぐことが出来るよう、予想よりも長期に生存しやすい患者の特徴を解析し、5つの特徴を明らかにすることを試みた。橈骨動脈の触知が困難であること、下顎呼吸があること、経皮的動脈血酸素飽和度が低いこと、はいずれも死亡2日前から3日前に現れる特異的な身体兆候として知られている (Bruera S et al., 2014)。故に、これらの兆候が認められない患者が3日以上長く生存しやすい、という点は過去の研究と比較をしても矛盾のしない結果であった。医療用麻薬を投与されている患者の方が予後を短く見積もられやすい理由に関しては、過去のいくつかの研究において医療用麻薬の投与がせん妄の危険因子となることが知られており (Grudreau JD et al., 2007)、せん妄、とりわけ低活動型せん妄の状態となった患者を医師が診察し、全身状態の悪化と勘違いしたことで予後を短く見積もってしまったことが原因である可能性が考えられた。また、持続鎮静を受けていない患者の方が予後を短く見積もりやすい、という結果に関しては本研究の対象患者がホスピスや緩和ケア病棟へ入院をした終末期がん患者であるため、持続的鎮静を行うことが考慮されないほど全身状態が不良であった患者が多く含まれていたことが原因の一つと考えられた。

続いて1DSQに関する検討についての考察であるが、1DSQが、がん患者の1日以内の死亡を予測する感度は82.0%であり、本研究において、1DSQも死亡直前期がん患者の予後を予測する感度が高いことが明らかになった。感度が高くなった理由としては3DSQ同様に、SQを質問した時期が患者のPPSが20以下となった時点で統一した点が理由と考えられる。しかし、本ツールは他のSQの有用性を検証した研究と比較すると、その感度がやや低い結果であった。浜野らが発表した30日以内の死亡を予測した30-day surprise questionの研究において感度は95.6%であり、7日以内の死亡を予測した7-day surprise questionにおいて、感度は84.7%であった (Hamano J et al., 2015)。また、前述の様に3DSQの3日以内の死亡を予測する感度は94.3%であり、いずれの報告と比較しても1DSQは感度が低いという結果となった。理由としては、質問に対して医師が1日以内に死亡する可能性を考えた際、自信をもって「驚か

ない」と答えることが出来なかったことが要因として考えられる。医師は患者の身体的な特徴や臨床的な兆候を基に、がん患者の予後を予測していることが知られており (Domesisen BF et al., 2013)、Hui らはその際に参考としやすい、がん患者が死亡する 1.5 日から 5.5 日前に出現しやすい 16 個の身体的な兆候を示している (Hui D et al., 2015)。しかし、16 個の兆候のうちでも死亡の 24 時間前から出現しやすいとされる兆候は「橈骨動脈の触知困難」のみであった (Hui D et al., 2014; Hui D et al., 2015)。このように、1 日以内の死亡を予測するための患者の身体的な特徴や臨床的な兆候が少ないため、医師は自信をもって「驚かない」と考えられなかったことが、3DSQ と比較しても感度が低くなった一因と考えられた。しかし、そのような参考とする患者の所見が少ない中でも、医師の直感に基づいた SQ が高い感度を示したという点から、1DSQ は 1 日以内の死亡を予測する上で有用なスクリーニングツールであると考えられる。さらに、3DSQ 同様に 1DSQ の強みとして、患者のベッドサイドで簡便に施行が可能であるという点も挙げられる。1DSQ がさらに有用なスクリーニングツールとなるために、1 日以内の死亡を予測するための患者の身体的な特徴や臨床的な兆候に関する更なる研究が望まれる。

1DSQ に関する研究においては、副次解析として、医師の 1DSQ における予想が的中し、医師が「驚かない」と考えた患者で、実際に 1 日以内に死亡しやすい患者の 5 つの特徴を明らかにした。この副次解析の設定は実際の臨床現場での経験に基づいて設定をしており、1DSQ においては先述の通り、身体兆候をはじめとした他の予後予測因子が極めて少ないことから、SQ 自体の予後予測精度を高める方法を模索することが重要と考え同解析を行うに至った。今回明らかとなった 5 つの兆候のすべてが死亡直前の 3 日以内に出現する兆候として知られており (Domeisen BF et al., 2013; Hui D et al., 2014; Hui et al., 2015; Bruera S et al., 2014)、特に尿量の低下と下顎呼吸の出現、橈骨動脈の触知困難は死亡直前の 1-1.5 日以内に出現することが多いと報告されている (Hui D et al., 2014)。この点は、過去の既報と併せても矛盾のしない結果であると考えられる。もし、医師が 1DSQ に対して「驚かない」と考えた際は、これらの身体的特徴に注意をしながら、患者の状態をより慎重に診察をしていく必要があると考えられる。3DSQ に関する検討においては医師の予後予測指標として、医療用麻薬投与の有無や持続的鎮静の有無など、治療的な要素が含まれていたが、1DSQ に関する検討においては患者の身体的な特徴のみが結果として挙げられた。この結果から、1 日以内の死亡を予測する際には、より患者の身体兆候が重要となる可能性が示唆されており、丁寧に身体診察を行うことの重要性が改めて示されたと考えている。

本研究にはいくつかの限界が存在する。一つ目は、患者の予後を予測する際、医師が診察した患者の身体的な特徴や臨床的な兆候が SQ の回答に寄与している可能性がある点である。この点に関して、SQ は医師の直感に頼ることが多い予後予測ツール

でありながらも、患者の身体兆候などを考慮して医師らは予後を予想していることが当初から想定されていたため、本研究にはおいては大きな影響はないものと考えている。SQはそれ単独で使用する予後予測ツールではなく、患者の身体的な兆候や臨床的な特徴と併せて考えることで、さらに有用なツールとなる可能性がある。特に、IDSQに関しては、本研究で示した予後が的中した患者において多く認められた5つの兆候を考慮することで、さらに有用なツールとなり得ると考える。二つ目は本研究の対象がホスピスや緩和ケア病棟であるため、一般病棟と治療方針が異なる可能性があるという点である。しかし、この点に関してはPPSが20以下となった全身状態が不良な進行がん患者に対して、一般病棟においても集学的な治療が行われる可能性は低いと考えられるため、本研究への影響は少ないものと考えている。三つ目はSQに返答をした医師が別の予後予測ツールを使用し、予後を予測したうえで返答をしていた可能性がある点である。しかし、日にち単位での患者の予後が予測可能なツールは先述の様に存在していないため、この点においても本研究における影響は少ないものと考えている。四つ目はSQに対して返答した医師全員が緩和ケアを専門とする医師であったため、他の診療科の医師がSQに対して返答した場合は異なった結果となる可能性がある点である。五つ目はSQに返答した医師の年齢や性別、臨床現場における実務経験年数、専門医資格取得の有無など、各医師に関する情報が不足している点である。これらに関してはEASEDで得ることが出来ない情報のため、今後さらなる研究が必要であると考えている。

上記を踏まえ、今後、死亡直前期におけるSQ研究の展望として、緩和ケアを専門とする医師以外を対象とした研究や、緩和ケア病棟以外の一般病棟で同様の検討を行った際のSQの有用性に関する検討が必要であると考えている。加えて、SQの簡便に使用可能という特性から医師以外の医療職である看護師や介護士等においても同様の検証を行い、医師の予想との比較を行う事も検討している。その際、それぞれの医師や職種がSQに返答した際に何を判断基準にSQに返答したか(例えば患者の身体兆候を基にした、バイタルサインを基に判断した、など)の情報も得、その結果を解析し正答率を比較する研究も行いたいと考えている。また、近年SQ研究は、がん患者以外の心不全や腎不全、神経疾患などの慢性疾患を対象とした際の研究も進められており、その有用性が示されつつある。死亡直前期におけるSQの有用性に関して、がん以外の疾患を対象とした際の有用性について積極的に検討を行っていきたい。

8. 結論

本研究から得られた新たな知見を以下に列挙する。

- ・死亡直前期がん患者において、3DSQ の3日以内の死亡を予測する感度は94.3%と高く、予後予測ツールとして有用であることが明らかとなった。

- ・3DSQ において医師が3日以内に死亡しても「驚かない」と考えたが、医師の予想に反して、長期に生存をしやすい患者の特徴として、橈骨動脈の触知が可能であること、下顎呼吸がないこと、経皮的動脈血酸素飽和度が90%以上であること、医療用麻薬が投与されていること、持続的鎮静治療が行われていないこと、の5つの特徴が同定された。

- ・死亡直前期がん患者において、1DSQ の1日以内の死亡を予測する感度も82.0%と高く、予後予測ツールとして有用であることは明らかとなったが、3DSQ と比較すると感度は低い結果となった。

- ・1DSQ において医師が1日以内に死亡しても「驚かない」と考え、実際に予想が的中し、1日以内に死亡しやすい患者の特徴として、視覚刺激への反応が低下していること、橈骨動脈の触知が困難であること、下顎呼吸が認められること、直近12時間の尿量が低下していること、経皮的動脈血酸素飽和度が90%未満であること、の5つの特徴が同定された。

本研究で得られた知見の意義は、今まで困難であった死亡直前期がん患者の予後を予測することが感度の優れたSQを使用することで可能となり、本ツールを使用することで今後、がん終末期の患者や患者家族、医療者の不利益を最小化し得る点である。

本研究で得られた知見を基に、今後は緩和ケアを専門とする医師以外を対象とした研究や、緩和ケア病棟以外の一般病棟での研究、また看護師や介護士など医師以外の医療職を対象とした研究を行うことでSQの有用性に関する検討を続けていきたいと考えている。一方、課題として本研究の最大の限界と考えるSQに答えた回答者の情報が欠損していた点を考慮し、今後の研究では回答者の背景となる因子の情報も同時に収集し、回答者の背景因子によりSQの正答率に差が出るか等の検証を行うことが必要であると考えられる。

9. 謝辞

本研究の機会を与えていただいた、東北大学大学院医学系研究科緩和医療学分野、井上彰教授、並びに東北大学への国内留学を快くお許し下さった北海道大学大学院医学研究院呼吸器内科学教室、今野哲教授に心より御礼を申し上げます。また、本研究において直接のご指導を賜りました、東北大学大学院医学系研究科緩和医療学分野、田上恵太講師、同分野平塚祐介非常勤講師、東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野、山口拓洋教授にもこの場を借りて深く感謝申し上げます。さらに、共同研究に加えて頂き、様々な調整をして下さった聖隷三方原病院の森雅紀医長には感謝の念に堪えません。

10. 利益相反

EASED 研究の一部は日本ホスピス・緩和ケア研究振興財団 (助成番号 16H05212 及び 16KT0007)からの助成を受けて行ったものである。

11. 引用文献

Anderson, F., Downing, G.M., Hill, J., Casorso, L., Lerch, N. (1996). Palliative performance scale (PPS): a new tool. *J Palliat Care*. 12, 5–11.

Baba, M., Maeda, I., Morita, T., Inoue, S., Ikenaga, M., Matsumoto, Y., Sekine, R., Ymaguchi, T., Hirohashi, T., Tajima, T et al. (2015). Survival prediction for advanced cancer patients in the real world: a comparison of the palliative prognostic score, delirium-palliative prognostic score, palliative prognostic index and modified prognosis in palliative care study predictor model. *Eur J Cancer*. 51, 1618-1629.

Barry, L.C., Kasl, S.V., Prigerson, H.G. (2002). Psychiatric disorders among bereaved persons: the role of perceived circumstances of death and preparedness for death. *Am J Geriatr Psychiatry*. 10, 447-457.

Billings, J.A., Bernacki, R. (2014). Strategic targeting of advance care planning interventions: the goldilocks phenomenon. *JAMA Intern Med*. 174, 620-624.

Bruera, S., Chisholm, G., Santos, R.D., Crovador, C., Bruera, E., Hui, D. (2014). Variations in vital signs in the last days of life in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 48, 510-517.

Domeisen, B.F., Ostgathe, C., Clark, J., Costantini, M., Laura, D.M., Grossenbacher, B.G., Latten, R., Lindqvist, O., Peternelj, A., Schuler, S., et al. (2013). International palliative care experts' view on phenomena indicating the last hours and days of life. *Support Care Cancer*. 21, 1509-1517.

Ellershaw, J., Ward, C. (2003). Care of the dying patient: the last hours or days of life. *BMJ*. 326, 30-34.

Grudreau, J.D., Gagnon, P., Roy, M.A., Harel, F., Tremblay, A. (2007). Opioid medications and longitudinal risk of delirium in hospitalized cancer patients. *Cancer*. 109, 2365-2373.

Morita T., Tsunoda J., Inoue S., Chihara S. (1999). The palliative prognostic index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer*. 7, 128-133.

Gwilliam, B., Keeley, V., Todd, C., Gittins, M., Roberts, C., Kelly, L., Barclay, S., Stone, P.C.

(2011). Development of prognosis in palliative care study (PiPS) predictor models to improve prog-nostication in advanced cancer: Prospective cohort study. *BMJ*. 343, d4920.

Hamano, J., Morita, T., Inoue, S., Ikenaga, M., Matsumoto, Y., Sekine, R., Yamaguchi, T., Hirohashi, T., Tajima, T., Tatara, R., et al. (2015). Surprise questions for survival prediction in patients with advanced cancer: a multicenter prospec-tive cohort study. *Oncologist*. 20, 839-844.

Hui, D., Santos, R.D., Chishoim, G., Banasal, S., Silva, T.B., Kilgore, K., Crador, C.S., Yu, X., Swaitz, M.D., Perez-Cruz, P.E., et al. (2014). Clinical signs of impend-ing death in cancer patients. *Oncologist*. 19, 681-687

Hui, D., Hess, K., dos, S.R., Chisholm, G., Bruera, E. (2015). A diagnostic model for impending death in cancer patients: preliminary report. *Cancer*. 121, 3914-3921.

Hwang, I.C., Ahn, H.Y., Park, S.M., Shim, J.Y., Kim, K.K. (2013). Clinical changes in terminally ill cancer patients and death within 48 h: when should we refer patients to a separate room? *Support Care Cancer*. 21, 835-840.

Lefkowits, C., Chandler, C., Sukumavanich, P., Courtney, B.M., Duska, L., Althouse, A., Kelley, J.L. (2016). Validation of the 'surprise question' in gynecologic oncology: comparing physicians, advanced practice providers, and nurses. *Gynecol Oncol*. 141, 128.

Maltoni, M., Nanni, O., Pirovano, M., Scarpi, E., Indelli, M., Martini, C., Monti, M., Arnoldi, E., Piva, L., Ravaioli, A., et al. (1999). Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage*. 17, 240-247.

Moroni, M., Zocchi, D., Bolognesi, D., Abernethy, A., Rondelli, R., Savorani, G., Salera, M., Dallolio, F.G., Galli, G. (2014). The 'surprise' question in advanced cancer patients: a prospective study among general practitioners. *Palliat Med*. 28, 959-964.

Moss, A.H., Lunney, J.R., Culp, S., Auber, M., Kurian, S., Rogers, J., Dower, J., Abraham, J. (2010). Prognostic significance of the "surprise" question in cancer patients. *J Palliat Med*. 13, 837-840.

Weng, L.C., Huang, H.L., Wilkie, D.J., Hoenig, N.A., Suarez, M.L., Marschke, M., Durham, J. (2009). Predicting survival with the Palliative Performance Scale in a minority-serving hospice and palliative care program. *J Pain Symptom Manage.* 37, 642–648.

White, N, Reid, F, Vickerstaff, V, Harries, P, Stone, P. (2020). Specialist palliative medicine physicians and nurses accuracy at predicting imminent death (within 72 hours): a short report. *BMJ Support Palliat Care.* 10, 209-212.