

嚥下機能低下高齢者患者に対する早期介入のための 予後予測モデルの確立

(研究助成金 70万円)

北里研究所病院 呼吸器内科 寺井 秀樹

[2004年 慶應義塾大学医学部卒業]

| | | |
|-------|-------------------------|--------|
| 共同研究者 | 北里研究所病院呼吸器内科 部長 | 鈴木 雄介 |
| | 北里研究所病院呼吸器内科 副部長 | 中山 壮平 |
| | 北里研究所病院リハビリテーション科 言語聴覚士 | 関 初穂 |
| | 北里研究所病院リハビリテーション科 言語聴覚士 | 鹿児島 友香 |

(助成応募書)

研究目的

我が国では高齢化に伴い肺炎による死亡者数が増加している。国民皆保険制度により後期高齢者の終末期医療費の公的負担も大きいため、高齢化に伴う嚥下機能障害、誤嚥性肺炎は本邦において深刻な問題で社会的な関心も高い。実際2018年には人生の最終段階におけ医療方針決定のガイドラインも改訂され、問題に対する意識も高まっている。しかし、誤嚥性肺炎に関しては本人及び家族が食べられなくなり、肺炎を併発した段階ではじめて認識されることも多く、誤嚥性肺炎を発症した際には既に嚥下機能も一定程度進行しており、リハビリテーションなどを行ったとしても、また嚥下機能を回復することの出来るエビデンスの高い薬剤は存在せず、元通り経口摂取が出来なくなることも少なくない。嚥下機能を維持するための早期介入が望まれるが、将来の嚥下機能低下を予測する方法は確立されていない。そこで我々は北里研究所病院で2010年1月1日から2017年12月31日までの期間に、当院で言語聴覚士による嚥下機能評価がなされた患者延べ約2000人の多面的解析を行い、嚥下機能低下のリスク因子、中長期の死因や予後の予測法確立を目指している。予後と嚥下機能低下速度が予測出来るようになることで、患者及び患者家族に対して早期介入の機会を確保し、将来的には前向きな臨床試験を行うための基盤データとして役立てられると考えている。同院は100年の歴史を持つ総合病院であり、急性期だけでなく慢性期、終末期まで幅広く対応できる地域に根ざした病院であることから、地域住民の中には長期にわたり当院に通院歴のある症例も少なくない。連携を密にとることで、認知機能、嚥下機能の低下した患者に対する地域包括的な医療体制を早期から敷いており、超高齢患者終末期また、4つの周辺特別養護老人ホームをはじめ、介護施設や在宅往診医との連携を密にとることで、認知機能、嚥下機能の低下した患

者に地域包括的な医療体制を早期から敷いており、高齢患者終末期のリアルワールドでの診療経過を追跡することが可能である。

研究実施計画の概要

北里研究所病院での嚥下機能評価結果とカルテ情報を後方視的に解析し、嚥下機能低下から死亡に至る臨床経過の予測法樹立を目指す100年の歴史を持つ北里研究所病院において、過去30年分のカルテを使用して情報を抽出した。本研究は診療録を用いた調査研究であるため、研究対象者から文書または口頭による同意取得は行わなかった。但し、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針で示されている「インフォームド・コンセントを受けない場合において当該研究の実施について公開すべき事項」の公開と被験者または代諾者に研究参加拒否の機会を与えるため、オプトアウトについての資料を掲示し、研究参加拒否の申し出があった被験者のデータは解析から削除し、直ちに破棄することとした。当院に言語聴覚士が赴任後、2010年1月1日から2017年12月31日までの期間に、嚥下機能評価がなされた延べ約2000人分の患者リストを使用した。この患者リストを、当院での研究期間内の死亡時期、最終受診歴、などの情報と組み合わせることで、嚥下機能評価を行った患者の予後そして予後に影響を与える因子について、検証した。嚥下機能を維持することが出来る因子を抽出し、また、嚥下機能低下の高リスク群を抽出する方法を確立して、早期介入や嚥下機能を含めた健康維持に努めることで高齢者の健康寿命向上、医療費抑制につながるための基礎データとなることを目指した。

I 緒言

我が国では諸外国と比較して急速な少子高齢化に伴い、国民皆保険制度を敷いている我が国においては、後期高齢者の終末期医療費の公的負担が大きくなり、それを支払う若年世代の減少により国民一人あたりの負担は急増している¹⁾。そのため、同問題は諸外国と比べて切迫した話題として、我が国の特に若年世代の関心が高い。米国のように法律で定められた事前指示書 (advance directive) がない我が国においては、認知症の合併等により本人が意思決定できない状況もあるなか、患者家族が方針を決めることとなり、結果人生の終末期の嚥下機能低下に対しても胃瘻造設や中心静脈ポートといった諸外国では稀な代替栄養摂取経路作成が選択されやすい傾向にある。北里研究所病院では2009年より全国に先駆けて終末期意思決定のためのリビングウィルセミナーを開き、終末期医療の話題に関して積極的に早い段階から議論する試みを行っている。しかしながら、嚥下機能の低下に対して事前に高リスク群を同定して早期介入を目指していくことに関して、未病と呼ばれる疾病に陥る前の段階から介入していく事に関しては、まだ当院でも始まったばかりの試みであり、今後どのように一見健常な中高年に対してアプローチをしていけばよいかという状況において、本研究で得られる知見は大変有用なものになると期待している。

本研究分野は、我が国において特に問題となっている分野であり、諸外国と異なる医療事情から我が国独自のデータが必要となる認知機能と予後に関する研究は進んでいるものの、嚥下機能低下と予後に関連して調べられているものは少なく、特に嚥下機能低下の速度予測に関しては確立された手法はなく、解明が期待されている分野である。

II 研究方法

北里研究所病院に受診歴のある患者の中から、2012年1月1日から2017年12月31日までの間に当院に肺炎での入院歴のある患者で1度以上嚥下機能評価を行った患者群を主な解析対象とした。

対象となる患者群をレトロスペクティブに診療録を中心として、診療情報（死亡日もしくは最終生存確認日、ADL、合併症、認知機能、代替栄養投与経路（Percutaneous Endoscopic Gastrostomy: PEGもしくは中心静脈ポート）の有無、延命治療要望の意思表示（要望書作成の有無、内容及びそのタイミング）、患者家族背景、在宅もしくは施設入所の有無など）の集計を行った。データを集計後、多変量解析を用いて予後予測因子の抽出と終末期意思決定に影響を与える因子に関する評価を行った。

本研究は、診療録を用いた調査研究であるため、研究対象者から文書または口頭による同意取得は行わない。

但し、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針で示されている「インフォームド・コンセントを受けない場合において当該研究の実施について公開すべき事項」の公開と被験者または代諾者に研究参加拒否の機会を与えるため、オプトアウトについての資料を掲示し、研究参加拒否の申し出があった被験者のデータは解析から削除し、直ちに破棄することとした。

また、本プロジェクトに関しては、北里大学北里研究所病院研究倫理委員会に2017/12/15付けで承認（承認番号 #17071）を得ている。

III 研究結果

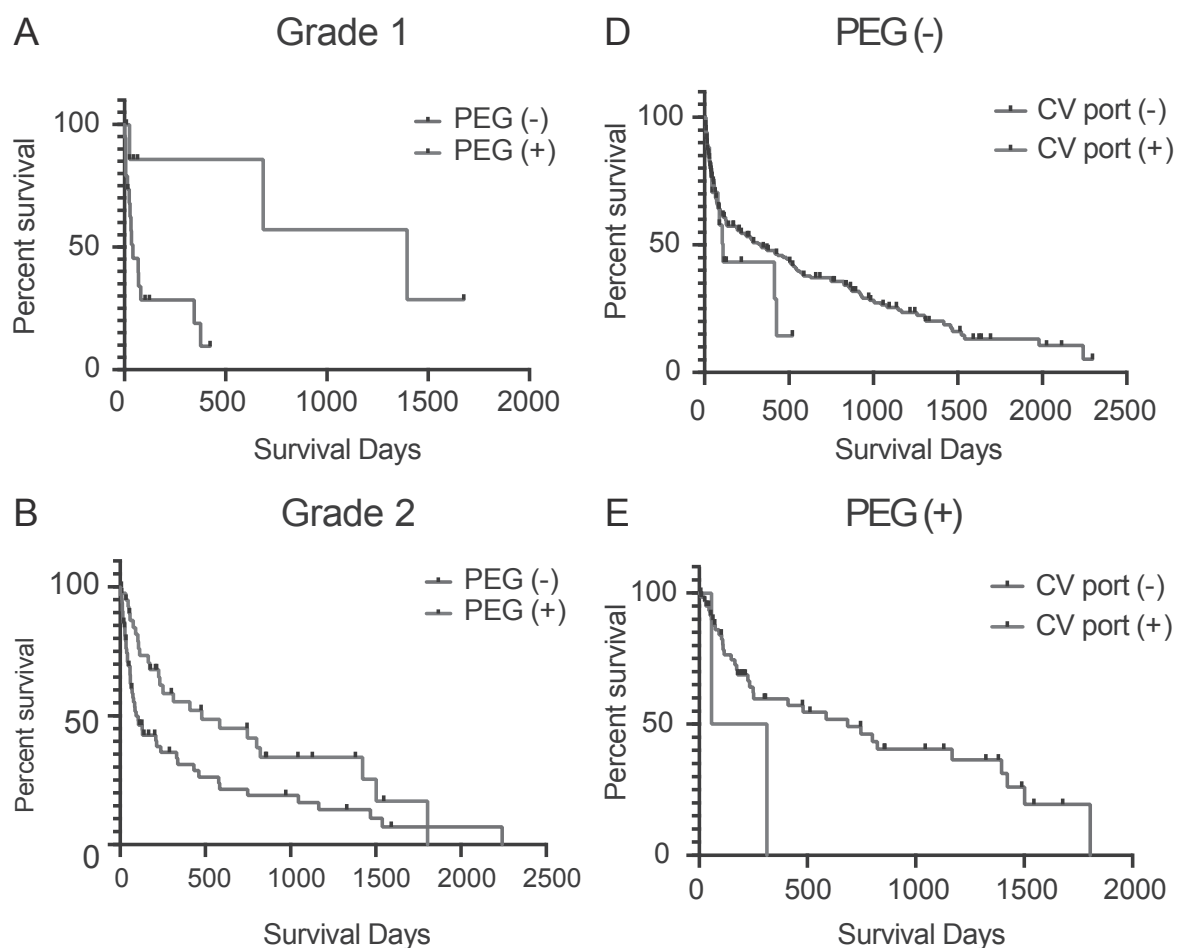
当院の言語聴覚士により嚥下機能が評価された991人の患者のうち373人の死亡例を確認した。観察期間中での初めての嚥下機能評価に関して評価を行い、藤島の嚥下能力グレード（グレード）によって3つのグループに分類した。グループIの308人（グレード1～3、重度の嚥下障害）、グループIIの153人（グレード4～6、中度の嚥下障害）、グループIIIの530人（グレード7～10、軽度の嚥下障害および正常）として Kaplan-Meier 法で生存期間に関して解析を行なった。各グループの患者群では初期嚥下機能評価から死亡までの生存日数の中央値は：グループIで331日、グループIIで952日、グループIIIではまだ生存期間の中央値に達しておらず、グループIで有意に生存期間の低下が認められた ($p < 0.01$)。

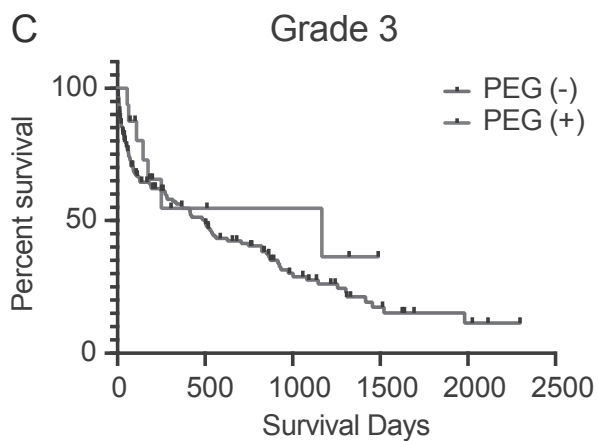
過去の報告に基づいて、予後因子として選択され年齢、性別、初期嚥下能力グレード（藤島の嚥下能

カグレード), 入院前の居住場所, ADL, PEGまたは中心静脈ポートなどの代替栄養経路の存在, 認知機能, キーパーソンとしての近親者の存在に関して多変量解析を実施したところ, 初期嚥下能力及びPEGの有無が予後予測因子として抽出された²⁻⁵⁾。さらに初回嚥下グレードで層別化して解析を行ったところ, PEGの有無は, 初回グレードが1または2の患者でのみ予後と相関した (図1Aおよび2B)。

つまり, 興味深いことに, グレード3の患者ではPEGの生存延長効果は明らかでなかった。これは, 重度の嚥下障害がない患者ではPEGが生存延長に与える影響が限定的である可能性を示唆している (図1C)。重度の嚥下障害の患者におけるPEGの有意な寿命延長効果とは対照的に, 中心静脈ポート作成の有無は, PEGの存在に関係なく, 今回の分析結果としては予後を改善出来なかった (図1Dおよび1E)。さらに, 代替摂食経路 (PEGまたは中心静脈ポート) のない患者では, 初回嚥下グレードが予後と強く相関することが判明した (図2Aおよび2B)。

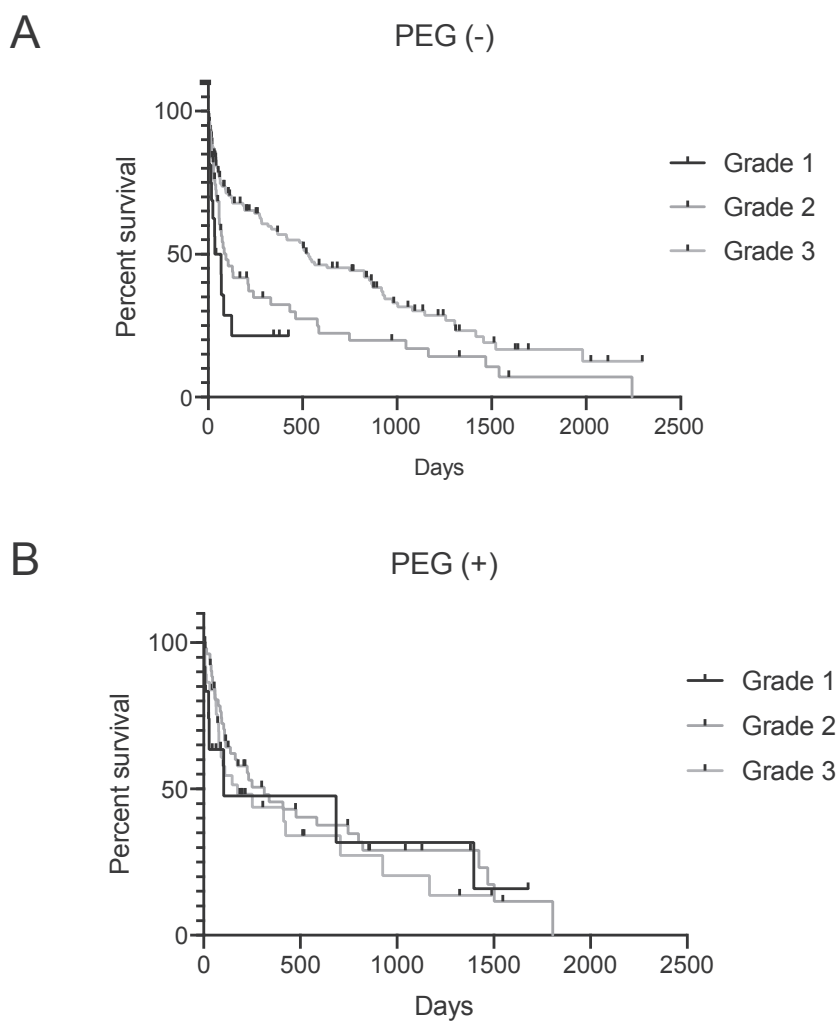
Figure 1





(A), (B), (C) 初期嚥下グレード毎の患者生存曲線。(D), (E) PEGありまたはPEGなしで層別化した患者の生存曲線。

Figure 2



PEGありまたはPEGなしで層別化した患者の生存曲線。Grade 1-3毎の生存曲線表を図示している。

IV 考 察

今回我々が行った予後が悪い嚥下機能低下群に限った解析においては、予後予測因子として考えられた患者背景のうち、初回嚥下機能評価結果とPEGの有無が予後予測因子とした抽出された。

藤島の嚥下能力グレードが、高齢患者の予後を予測するために使用できることが示唆され、さらに我々のデータからは、重度の嚥下障害の患者（藤島グレード1もしくは2）の患者でのみPEGが平均余命を延長することが示唆された。この観察結果は、日本からの最近の報告^{6,7)}と一致しているものの、他の国からの以前の報告^{8,9)}とは一致していない。高齢患者におけるPEGの有用性に関する最近の日本の論文と他国からの古い報告との不一致は、患者の背景特性、健康保険システム、または使用される高度な医療機器の違いに起因していると推察される^{3,6,7)}。基本的に、人生の終末期の段階では、単に寿命を延ばすことよりも、生活の質を担保することが優先される¹⁰⁻¹²⁾。一方、PEGと比較して、中心静脈ポートを使用することによる生存上の利点は見つからなかった。おそらく、中心静脈ポートを必要とする患者の全身状態が厳しいためと考えられるが症例数が少ないこともあることから結論を出すことは難しい。それでも、今回の調査結果を踏まえると、中心静脈ポート造設を判断するに当たっては、十分なインフォームドコンセントの上で、慎重に判断する必要があると考えられる。一方、PEGが重度の嚥下障害のある高齢患者の予後を改善できるという事実と、日本では安楽死が許可されていないという事実を鑑みると、寿命を延ばすことが明確なデバイスの使用をいったん開始してから途中で止めることは倫理的に難しい面があり、やはりその適応に関しては慎重に議論する必要がある。別な側面から考慮すると、重度の嚥下障害の患者の多くは、認知機能が低下しているため、自分で医療処置を決定できないことが問題となる。事前の明確な意思表示がない場合には、家族はこの問題に直面し、処置の選択を迫られることとなる。患者の予後を改善することが明確であっても、そのような延命処置を行わない、という選択を選ぶことは家族にとっても精神的苦痛を伴うものとなる。この問題には、医学的問題だけでなく、倫理的および社会的問題も含まれる¹³⁾。

今回我々は、予後不良な嚥下機能低下患者に注目して解析を行った。一方、嚥下機能が比較的保たれている患者については予後も比較的良好であることから、患者背景因子と予後の関係を調査するためには、さらなる長期的な経過が必要となる可能性もある。そのため、今後は予後のみでなく、嚥下機能の低下速度を予測するなど、代替エンドポイントを駆使するなど解析を工夫しながら研究を継続していく予定である。

V 結 語

高齢者の嚥下機能と予後予測に関する検討を行った。嚥下機能評価は予後予測に有用であり、嚥下機能低下患者に関してはPEGによる予後延長効果が期待できる。延命治療としてのPEG造設に関しては、本人や家族の意向を鑑みて十分なインフォームドコンセントの上で施行の是非を決定する必要がある。

なお、本研究成果に関しては、PLoS One誌に掲載済みとなっている (Sunata K, Terai H, Seki H, Mitsuhashi M, Kagoshima Y, Nakayama S, Wakabayashi K, Muraoka K, Suzuki Y, Suzuki Y. Analysis of clinical outcomes in elderly patients with impaired swallowing function. PLoS One. 2020 Sep 18;15(9):e0239440. doi: 10.1371/journal.pone.0239440. PMID: 32946492; PMCID: PMC7500590.)

【参考文献】

- 1) Muramatsu N, Akiyama H. Japan: super-aging society preparing for the future. *Gerontologist* 2011; 51: 425-32
- 2) Bosch X, Formiga F, Cuerpo S, Torres B, Roson B, Lopez-Soto A. Aspiration pneumonia in old patients with dementia. Prognostic factors of mortality. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 720-6
- 3) Higaki F, Yokota O, Ohishi M. Factors predictive of survival after percutaneous endoscopic gastrostomy in the elderly: is dementia really a risk factor? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1011-6; quiz 7
- 4.) Komiya K, Ishii H, Umeki K, Mizunoe S, Okada F, Johkoh T, *et al.* Impact of aspiration pneumonia in patients with community-acquired pneumonia and healthcare-associated pneumonia: a multicenter retrospective cohort study. *Respirology* 2013; 18: 514-21
- 5) Komiya K, Rubin BK, Kadota JI, Mukae H, Akaba T, Moro H, *et al.* Prognostic implications of aspiration pneumonia in patients with community acquired pneumonia: A systematic review with meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 38097
- 6) Takenoshita S, Kondo K, Okazaki K, Hirao A, Takayama K, Hirayama K, *et al.* Tube feeding decreases pneumonia rate in patients with severe dementia: comparison between pre- and post-intervention. *BMC Geriatr* 2017; 17: 267
- 7) Suzuki Y, Tamez S, Murakami A, Taira A, Mizuhara A, Horiuchi A, *et al.* Survival of geriatric patients after percutaneous endoscopic gastrostomy in Japan. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5084-91
- 8) Finucane TE, Bynum JP. Use of tube feeding to prevent aspiration pneumonia. *Lancet* 1996; 348: 1421-4
- 9) Gillick MR. Rethinking the role of tube feeding in patients with advanced dementia. *N Engl J Med* 2000; 342: 206-10
- 10) Wax JW, An AW, Kosier N, Quill TE. Voluntary Stopping Eating and Drinking. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66: 441-5
- 11) Ganzini L, Goy ER, Miller LL, Harvath TA, Jackson A, Delorit MA. Nurses' experiences with hospice patients who refuse food and fluids to hasten death. *N Engl J Med* 2003; 349: 359-65
- 12) Matsushita S, Inamatsu T, Hashimoto H, Takahashi R, Takahashi T, Mori M, *et al.* [Elderly outpatients' attitudes toward care in terminal stage disease]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 1999; 36: 45-51
- 13) DeLegge MH, McClave SA, DiSario JA, Baskin WN, Brown RD, Fang JC, *et al.* Ethical and medicolegal aspects of PEG-tube placement and provision of artificial nutritional therapy. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 952-9