

令和元年6月4日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10251

研究課題名(和文) 認知症疾患および精神疾患に罹患した高齢者の終末期医療に関する臨床的研究

研究課題名(英文) Clinical research on terminal care for elderly patients with advanced dementia or psychiatric diseases

研究代表者

山田 了士 (Yamada, Norihito)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：10240029

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)： 進行した認知症患者を対象として、経管栄養を開始した群(102人)と使用しなかった群(27人)で生命予後を比較した。生存期間の中央値を調べると、経管栄養使用群では695日、経管栄養非使用群では75日と顕著な有意差が認められた。

次に、経管栄養を開始した進行認知症患者(46人)において、経管栄養開始前後での、肺炎や発熱・抗生剤使用の頻度を比較した。その結果、肺炎および抗生剤使用の頻度は、経管栄養開始後に有意に低下していたことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行した認知症患者では、胃瘻などの非経口的栄養摂取を開始しても、寿命を延長しないし、肺炎を減らすことも無いとされている。しかし、文献を調べると、根拠となる研究は殆ど無く、科学的に証明された言明では無いことが判明した。そこで、我々は実際に調査を実施した。

調査の結果、進行した認知症患者でも、非経口的栄養摂取により寿命は延長し、肺炎も減少することが明らかとなった。ただし、我々は事実を明らかにしたのみであり、この結果をもって、進行した認知症患者における非経口的栄養摂取の開始を推奨しようとするものではない。

研究成果の概要(英文)： Survival curves of advanced dementia patients with and without tube feeding are evaluated. Median survival times were 695 days for dementia patients with tube feeding and 75 days for dementia patients without tube feeding. A log-rank test showed significantly longer survival of dementia patients with tube feeding than that of dementia patients without tube feeding. Thereafter, we evaluated the frequency of pneumonia and intravenous antibiotics use before and after the initiation of tube feeding in 46 advanced dementia patients, retrospectively. The start of tube feeding decreased the frequency of pneumonia and the use of intravenous antibiotics.

研究分野：精神医学(老年精神医学)

キーワード：認知症 精神疾患 終末期 胃瘻 経鼻胃管 経管栄養

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を迎えた現在の日本において、認知症患者の総数は既に460万人を超えており、今後も、さらに増加することが予測されている。認知症患者の終末期医療に関しては、胃瘻を中心とした非経口的な栄養摂取の是非を中心に、大きな論争が続いている¹⁾。認知症などの変性疾患では、病気の進行とともに嚥下障害が出現することが稀ではない。そのため、認知症に罹患した高齢者の少なくない割合が、その終末期において胃瘻や経鼻胃管などの非経口栄養摂取を受けているのが、本邦の現状である。ただ、欧米では、認知症疾患の終末期に、非経口的な栄養摂取を行うことには、医学的な意味が無いとする意見が一般的であり、本邦においても、我が国の現状に対して否定的な意見は少なくない¹⁾。

進行した認知症患者を対象にして、非経口的な栄養摂取の有効性を明らかにするために、無作為化比較試験を行うことは倫理的に、ほぼ不可能であり、現在までに無作為化比較試験の報告は皆無である。そのため、質の高い観察研究を行うことが非常に重要である。欧米での今までの報告では、進行した認知症高齢者に非経口的な栄養摂取を行っても、利益が無いとされている²⁾。最近のCochrane Review では、7つの観察研究を取り上げ、検討している³⁾⁻⁹⁾。7つの内、6つの研究では死亡率が調査され、他の1つでは栄養状態が評価されていた。「経管栄養(経鼻胃管あるいは胃瘻)が、生命予後を改善するという証拠は得られていない」というのが、全体としての結論である²⁾。ただ、1つ1つの研究について、元の論文を詳しく見ると、大きな問題点があることに気付く³⁾⁻⁹⁾。一群の認知症高齢者を対象として、ある時点から経過を追っていく場合、観察途中で胃瘻や経鼻胃管が開始される患者群の方が、胃瘻や経鼻胃管を必要としない患者群より、観察開始の時点から既により重症であった可能性が非常に高い。観察する患者群を最初に設定する段階で、こうした選択の偏りに配慮している研究は皆無であり、7つの研究すべてにおいて、いわゆる選択バイアスが非常に大きく影響していることは間違いない。さらに、7つの研究の内、胃瘻を対象とした研究は10年以上前の報告のみであり(一番最近が2003年)、2005年および2006年の論文は経鼻胃管を主な対象とした研究となっている。2007年以降については、管見の限りでは、対照群との比較を実施した、多数例での報告は存在しない。つまり、医療の進歩を反映した最新の状況を明らかにする報告には欠けている。もちろん本邦からの報告は、古い調査を含めても殆ど無い。

先に述べたように、胃瘻を行っても、何も良いことが無いのだから胃瘻をする意味は無いとする意見に従って、本邦でも胃瘻廃止を訴えている医療者も少なくない。ただ、今までの研究には選択バイアスの問題が大きく影響しており、研究自体の信頼性は低く、また最近の報告は無い。さらに、欧米からの報告では、胃瘻を受けた場合の死亡率が高すぎるなど、必ずしも、そのまま本邦の現状に当てはめるのは問題であるとする意見も少なくない¹⁰⁾。どこまで治療を行うべきかという問題は、医療倫理だけでなく医療経済も含めて議論しなければならない課題であり、簡単に正解を出せるようなものではない。しかしながら、選択を考慮するに当たっても、議論の基礎となるべき正確な情報が必要である。しかし、本邦における、非経口的な栄養摂取を受けた認知症高齢者の予後に関する調査は、非常に不十分なのが現状である。

本邦では、胃瘻を受けた高齢者に関する予後調査は多数、報告されているが、殆ど全ての研究で対照群は無く、しかも生命予後を検討しているのみである。非経口的な栄養摂取の開始前後における状態像の変化や、非経口的な栄養摂取を開始した群と開始しなかった群とで、その後の状態像や予後を比較検討した報告は、ごく少数例を対象とした研究を除くと、皆無である¹¹⁾。

- 1) 会田薫子．延命治療と臨床現場 -人工呼吸器と胃ろうの医療倫理．東京大学出版会，東京， 2011.
- 2) Sampson EL, Candy B, Jones L. Cochrane Database Syst Rev. 15: CD007209, 2009.
- 3) Alvarez-Fernández B, García-Ordoñez MA, et al. Int J Geriatr Psychiatry. 20: 363-370, 2005.
- 4) Jaul E, Singer P, Calderon-Margalit R. Isr Med Assoc J. 8: 870-874, 2006.
- 5) Meier DE, Ahronheim JC, Morris J, et al. Arch Intern Med. 161: 594-599, 2001.
- 6) Mitchell SL, Kiely DK, Lipsitz LA. Arch Intern Med. 157: 327-332, 1997.
- 7) Murphy LM, Lipman TO. Arch Intern Med. 163: 1351-1353, 2003.
- 8) Nair S, Hertan H, Pitchumoni CS. Am J Gastroenterol. 95: 133-136, 2000.
- 9) Peck A, Cohen CE, Mulvihill MN. J Am Geriatr Soc. 38: 1195-1198, 1990.
- 10) Higaki F, Yokota O, Ohishi M. Am J Gastroenterol. 103: 1011-1016, 2008.
- 11) Kosaka Y, Yamaya M, Nakajoh K, et al. Gerontology 46, 111-112, 2000.

2．研究の目的

本課題においては、)非経口的な栄養摂取を受けた場合と受けなかった場合とで、本当に予後は同じなのか、)非経口的な栄養摂取の開始前後で状態は変化するのか、の2つを主な研究目的とする。)および)のそれぞれについて、後ろ向きカルテ調査を実施する。具体的に記載すると、

- A) 岡山県下の精神科病院を調査の場とする。進行した認知症高齢者および高齢の精神障害者を対象として、後ろ向きカルテ調査により、過去3年間における非経口的な栄養摂取(主に胃瘻、または経鼻胃管)を実施した場合と実施しなかった場合での、生命予後と比較検討する。
- B) 上記調査と併行して、岡山県下の精神科病院を調査の場として、後ろ向きカルテ調査により、非経口的な栄養摂取の開始前後における状態像の変化を明らかにする。具体的には、開始前後における感染症の増減(発熱日数・抗生剤使用日数・誤嚥性肺炎の回数)を調査する。
- C) 岡山県下の精神科病院を調査の場として、非経口的な栄養摂取の実態調査が、既に我々の手により実施されている。その結果について、データを詳しく検討し報告する。

症例の選択バイアスに可能な限り配慮して、非経口的な栄養摂取の有無による予後の違いを評価した研究や、非経口的な栄養摂取の開始前後における状態像の変化を数値を示して調査した研究は、世界的に見ても皆無であり、本課題の独創的な点である。認知症高齢者への非経口的な栄養摂取は、様々な議論がある分野であるが、議論の基礎となるべき正確な情報に欠けていることは大きな問題と云わざるを得ない。本課題を遂行することは、大きな社会問題に対して、議論の基礎となるべき正確な情報を提供することである。

3．研究の方法

岡山県の精神科病院および認知症専門病院に入院中の患者を対象として、以下の調査を行った。
【対象】最近3年間で、持続的な非経口的な栄養摂取を開始した、或いは開始しなかった入院患者
[包含基準]

- 入院中に持続的な非経口的な栄養摂取を開始した者、
- または、入院中に持続的な非経口的な栄養摂取を行わないことを決定した者。

認知症の診断を受けている、あるいは、精神疾患の診断を受けている。

合併症の有無は問わない。ただし、重篤なものについては除外する（除外基準参照）。

内服薬の有無は問わない。ただし、内服薬を記録する。

〔除外基準〕

生命予後に関わる重篤な身体疾患を合併している者（末期癌など）。

主治医が不適と判断するもの。

【手順】

研究協力を医療機関に依頼。同意の得られた施設ごとに倫理委員会へ申請。承認後に、各施設に研究担当者を設定。包含基準・除外基準に照らし、調査する患者を特定。

該当する患者につき、過去のカルテ・看護記録を調査する。

評価結果を集計する。患者が、どの施設に属するかはブラインドのまま解析する。

生命予後を調査する。

直近1年間での対象者については、①～⑤に加えて、

非経口的な栄養摂取の開始前後における、感染症候の変化を調査する。

【臨床症状評価】

〔基礎データ〕

・年齢・性別、病名、服薬内容、認知機能評価、経口との併用、胃切除の有無、最終転帰を調査。身体合併症についてCarlson Comorbidity Index を用いて評価する。

〔重症度〕Functional Assessment Staging (FAST)、Clinical Dementia Rating (CDR)

〔前後での比較内容〕（直近1年間での対象者についてのみ）

発熱日数（38度）、抗生剤使用日数（点滴・内服）、誤嚥性肺炎の回数

開始前3ヵ月間と開始後3ヵ月間を調査

褥瘡。開始直前と開始後3ヵ月の時点で評価（有無と個数）

栄養状態など（体重・総蛋白・アルブミン・白血球数・リンパ球数など）

開始前は、開始直前

開始後は、開始後3ヵ月時点

【実際の動き】

研究者が、各病院に赴き、後ろ向きカルテ調査を実施した。当然であるが、調査実施前に当院の倫理委員会に申請し研究実施の承認を得て実施した。その後、データ入力および統計的な検討を加えた。

4. 研究成果

大きな成果を得て、3つの英語論文として報告することができた。まず、後ろ向きカルテ調査の第1につき結果を報告する。調査に協力してくれた精神科病院（岡山県内）の入院患者を対象として、経管栄養を開始した群と経管栄養を使用しなかった群で生命予後の比較を行った（雑誌論文3）。3年間で185名が対象となり、そのうち経鼻栄養を使用した患者が150名、使用しなかった患者が35名であった。対象者の疾患は、アルツハイマー型認知症が78名、統合失調症が44名、血管性認知症が30名、などであった。生存期間の中央値を調べると、経管栄養使用群では711日、経管栄養非使用群では61日と顕著な有意差が認められた。対象者を認知症患者に限定しても、結果は同様であり、経管栄養使用群で695日、非使用群で75日で顕著な有意差を認めた。

後ろ向きカルテ調査の第2につき報告する。進行した認知症患者において、経管栄養開始前後における肺炎や発熱・抗生剤使用（点滴）の頻度を比較した（雑誌論文4）。詳細なカルテ調査が必要となるため、これは特定の1年間を調査期間とし、認知症患者を対象とした。調査期間とした1年間で経管栄養を開始した認知症患者は46名で、全員がFAST6e以上の進行した認知症患者であった。経管栄養の開始前後で、肺炎・発熱・抗生剤使用（点滴）の頻度を比較すると、肺炎および抗生剤使用の頻度は、経管栄養開始後に有意に低下していた。これらの結果は、世界的に見ても非常に重要な結果であり、認知症者における経管栄養の問題を検討する際には、必ず引用されるべき研究となったと自負している。

最後の1つは、研究費を得たことにより、既に入手していたデータを再整理し、論文として報告できたものである。これは、岡山県下の精神科病院を調査の場として、長期的に非経口的な栄養摂取を受けている患者を横断的に調査した研究である（雑誌論文1）。県下18病院が参加した。1ヶ月以上継続して非経口的な栄養摂取（胃瘻や経鼻胃管、経静脈的高カロリー輸液）を受けており、経口的な栄養摂取を欠いていた168名を詳細な分析の対象とした。非経口的な栄養摂取を受けている患者の長期生存と関連している因子が幾つか明らかとなった。まず、経鼻胃管や経静脈的高カロリー輸液と比較すると、胃瘻を受けている患者で長期生存がより多く認められた。また、認知症疾患と比較すると精神疾患の患者で、長期生存例がより多かった。さらに、長期生存例のほうが褥瘡が少ないことも明らかとなった。以上より、原因疾患や栄養摂取の方法、栄養状態が長期生存には重要なことを指摘し報告した。

最後に、認知症患者におけるターミナル医療の在り方を文献的に、あるいは実際の例について検討し、発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4件)

Takenoshita S, Kondo K, Okazaki K, Hirao A, Takayama K, Hirayama K, Asaba H, Nakata K, Ishizu H, Takahashi H, Nakashima-Yasuda H, Sakurada Y, Fujikawa K, Yokota O, Yamada N, Terada S. Tube feeding decreases pneumonia rate in patients with severe dementia: comparison between pre- and post-intervention. BMC Geriatr. 2017 Nov 21;17(1):267. doi: 10.1186/s12877-017-0662-6. 査読あり

Takayama K, Hirayama K, Hirao A, Kondo K, Hayashi H, Kadota K, Asaba H, Ishizu H, Nakata K, Kurisu K, Oshima E, Yokota O, Yamada N, Terada S. Survival times between with and without tube feeding in patients with dementia or psychiatric diseases. Psychogeriatrics 17(6) 453-459, 2017 doi: 10.1111/psyg.12274. 査読あり

寺田整司 . 石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNLC). 老年精神医学雑誌 27(1): 67-74, 2016. 査読なし

Abe K, Yamashita R, Kondo K, Takayama K, Yokota O, Sato Y, Kawai M, Ishizu H, Nakashima T, Hayashi H, Nakata K, Asaba H, Kadota K, Tanaka K, Morisada Y, Oshima E, Terada S. Long-term survival of patients receiving artificial nutrition in Japanese psychiatric hospitals. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 6(3): 477-485, 2016.10.07. doi: 10.1159/000448242. 査読あり

〔学会発表〕(計 6件)

林聡，高山恵子，平山啓介，平尾明彦，近藤啓子，林英樹，門田耕一，浅羽敬之，石津秀樹，中田謙二，藤川顕吾，三木知子，横田修，山田了士，寺田整司．精神科病院の入院患者を対象として，経管栄養の有無による生存期間の違いを比較する．第 37 回 日本認知症学会学術集会，札幌市，2018.10.12-14

竹之下慎太郎，近藤啓子，岡崎啓一，平尾明彦，高山恵子，平山啓介，浅羽敬之，中田謙二，石津秀樹，藤川顕吾，三木知子，横田修，山田了士，寺田整司．胃管栄養が重度認知症患者の肺炎発症率と予後に与える影響．第 37 回 日本認知症学会学術集会，札幌市，2018.10.12-14

竹之下慎太郎，近藤啓子，岡崎啓一，平尾明彦，高山恵子，平山啓介，浅羽敬之，中田謙二，石津秀樹，藤川顕吾，三木知子，横田修，山田了士，寺田整司．重度認知症患者における胃管栄養の肺炎発症率に与える影響．第 33 回 日本老年精神医学会，郡山市，2018.6.29-30

横田修，寺田整司，山田了士．認知症疾患の経過と胃瘻．第 58 回 中国・四国精神神経学会，徳島，2017.11.23-24

三宅啓太，原紘志，大島悦子，寺田整司，河田清宏，山内裕子，石津秀樹，山田了士．アルツハイマー型認知症として経過中，片側上肢の強直性痙攣出現後に急速に進行した弧発性クロイツフェルトヤコブ病疑いの一例．第 57 回 中国四国精神神経学会，松山，2016.11.10-11

寺田整司．BPSD に対する非薬物的治療法・対応法の総説（シンポジウム 1，BPSD 治療の新展開）．第 31 回 日本老年精神医学会，金沢市，2016.06.23-24

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6．研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：寺田整司

ローマ字氏名：Terada Seishi

所属研究機関名：岡山大学

部局名：医歯薬学総合研究科

職名：准教授

研究者番号(8桁)：20332794

(2)研究協力者 なし

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：