

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：14501

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K19813

研究課題名（和文）麻薬と鎮静薬は命を縮めるのか？全国データベースと周辺構造モデルを用いた大規模研究

研究課題名（英文）Do narcotics and sedatives shorten lives? Using marginal structural models and National Data Base.

研究代表者

坂下 明大（Sakashita, Akihiro）

神戸大学・医学部附属病院・特定助教

研究者番号：90514662

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：ナショナルデータベースを用いて、胃がんで死亡した患者の麻薬使用の有無と生命予後について検討した。胃がん術後化学療法開始時のオピオイドの使用の有無と生命予後について、わずかに関連がみられた。オピオイドの種類と生命予後との関連は認めなかった。術後化学療法開始時のオピオイド使用の有無が生命予後に関連することがわかったが、オピオイドにより生命予後が短縮したかについてはわからなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、「麻薬は寿命を短くするか」という長年結論の出していない課題について検討した。胃がん術後化学療法を受けた患者においては、術後化学療法の開始時に麻薬を使用している患者では、使用していない患者と比較すると予後が短くなる可能性が示された。ただし、麻薬の種類が予後に影響することは少なく、使用量によって予後が大きく変わることはないことが示された。麻薬が増えることで寿命が短くなるという誤解を解く一つの証拠になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The national database was used to examine the presence or absence of opioids use and the prognosis of life in patients who died of gastric cancer. We showed a slight association between the use of opioids at the start of adjuvant chemotherapy for gastric cancer and the prognosis of life. No association was found between opioid types and prognosis. It was found that the presence or absence of opioids use at the start of adjuvant chemotherapy was related to the prognosis of life, but it was not known whether opioids shortened the prognosis of life.

研究分野：緩和医療

キーワード：がん がん疼痛 麻薬 ナショナルデータベース DPC 予後

1. 研究開始当初の背景

終末期の苦痛を緩和するためにモルヒネなど医療用麻薬は全患者の 80%、ミダゾラムなど鎮静薬は 50%、鎮静薬の持続的な投与は 15%に使用される。日本だけではなく海外でも同様であり、聖クリストファーズホスピスの 60%の患者が鎮静薬を投与されている。一方、「麻薬・鎮静薬で命が縮まる」という認識も根強い。最近の国内の調査では、患者や一般市民の 60%以上、医師・看護師でも半数が「麻薬・鎮静薬で命が縮まる」と認識している。もしこれが全くの誤解であるならば、患者は本来ならば体験しなくてもいい苦痛を体験している可能性がある。もし、この懸念がある特定の状況で真実ならば、倫理的妥当性の議論や今の緩和治療に代わる新しい方法を探さなければならない。したがって、麻薬と鎮静薬は命を縮めるかを明らかにすることは重要である。

2. 研究の目的

終末期患者に投与した麻薬は患者の余命に影響するかを明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 調査方法

厚生労働省からナショナルデータベース(National Data Base, NDB)特別抽出を取得して分析を行った。NDBは厚生労働省が管理するレセプト情報・特定検診等情報データベースであり、日本全国の保険診療の明細書情報を有する。研究の名称「医療ビッグデータを用いた緩和医療の質評価および臨床課題の疫学調査方法の開発と測定」(提供申出者・名古屋大学 佐藤一樹)として提供を受けたがん患者の死亡前 1 年間のレセプトデータを当該研究の承諾された利用目的・利用方法の範囲内で分析した。

(2) 対象者

対象者は 2013~2015 年度に胃がんのために死亡した成人のうち、死亡前 1 年間にがん切除術後に化学療法を受けたものとした。適格基準は、2013 年 4 月~2016 年 3 月のレセプトの転帰が「死亡」であり、医科レセプトでは「主傷病名」、DPC レセプトでは「主傷病名」「医療資源を最も投入した傷病名」「医療資源を 2 番目に投入した傷病名」のいずれかに胃がんの病名(転移性がんを除く)が含まれること、転帰死亡の月から前年同月の 13 か月のレセプトに胃がん切除術を実施、がん切除術後に抗がん剤処方がある(術後補助化学療法を除く)こととした。除外基準は、がん切除術の実施日が死亡前 30 日以内であること、術後の抗がん剤処方が術後補助化学療法のみであることとした。なお、がん原発部位は患者数の多さと術後補助化学療法と切除不能時の化学療法のレジメンの区別が比較的可能であることから胃がんを選択した。また、抗がん剤処方の適格・除外基準は以下のように定義した。診療ガイドラインから、胃がんでは S1、OHP、Cape、CDDP、5FU、DTX、T-mab/ RAM、IRI、nab-PTX/PTX の使用の有無を調査し、S1、OHP、Cape は術後 90 日以内の処方の場合には補助化学療法の可能性ありとし含めなかった。また、NIVO は未発売であった。

(3) 調査項目

評価項目である生存期間について、主要評価項目は術後の化学療法開始日(初回の抗がん剤処方日、補助化学療法を除く)から死亡までの日数とし、副次評価項目はがん切除術実施日から死亡までの日数とした。死亡日は、転帰死亡月の医科・DPC レセプトの最終の診療実施日または死亡月・翌月の調剤レセプトの算定日のいずれか遅い方とした。

検討する予後因子として術後の化学療法開始時のオピオイド使用量を算出した。オピオイド使用量は、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニルの強オピオイド 3 薬剤それぞれとそのすべてについて全処方を合算して経口モルヒネ換算で mg/日を算出し、なし(0mg/d)、30mg/d 以下、30~60mg/d、61mg/d~の 4 段階に分類した。メサドンは使用頻度が低いことから除外し、ヒドロモルフォンは未発売であった。頓服での処方注射薬では区別ができないためすべて合算に含めた。また、処方日と服薬日が異なるため調査期間として 30 日間と設定し、術後の化学療法の開始日から 30 日間の総処方量を 30 日で除して算出した。化学療法開始後 30 日以内に死亡した場合はその日数に応じて除算した。

対象者背景として、性別、年齢(10 歳刻み)、併存疾患としてチャールソン併存疾患指数を調査した。併存疾患は術後の化学療法開始日の月のレセプトの傷病名から調査した。既定の方法により併存疾患指数を算出し、low(0 点)、medium(1~2 点)、high(3~4 点)、very high(5 点以上)の 4 段階に分類した。

(4) 分析方法

オピオイドの有無で対象者背景が異なり予後に対して交絡が考えられるため、数の多かったオピオイド処方のない対象者から 1 対 1 でマッチングして対象者を抽出した。統計解析ソフト SAS

の PSMATCH プロシーチャーを用い、性別、年齢、併存疾患、抗がん剤処方を調整変数とした。なお、オピオイド処方量でのマッチングが不可能であり、また、予後の交絡因子の調整として不十分な変数であることから、オピオイド処方の有無でマッチングしたサブグループを用いて、対象者背景の調整した分析を行った。

オピオイド使用量と生存期間の関連は重回帰分析により行った。まず合計と 3 薬剤の各使用量と予後との偏回帰係数を算出した後に、各薬剤の使用量 3 変数を同時にモデルに投入して変数選択を行った。次に、オピオイド処方量の 4 段階を用いて Kaplan-Meier 生存曲線を図示し、COX 回帰分析によりハザード比を算出した。

統計解析ソフトは SAS (SAS institute) と用い、有意水準は 5% と設定した。

4. 研究成果

(1) 死亡前 1 年間にがん切除術を行った胃がん患者 13489 名が同定され、術後 30 日以内の死亡であった 26 名、術後に抗がん剤処方のなかった 8774 名、術後の抗がん剤処方が術後補助化学療法のみであった 845 名を除いた 3844 名が分析対象候補となった。背景情報を表 1 に示す。

オピオイド処方の有無でマッチングした後の分析対象者は 1655 名であり、その背景を表 2 に示す。

(2) 術後の初回化学療法開始日から死亡までの期間は平均 ± 標準偏差 128 ± 87 日、中央値 111 [四分位範囲 54, 189] 日、がん切除術実施日から死亡までの期間は 228 ± 91 日、232 [156, 303] 日であった。オピオイド使用量 4 段階の各群の人数は、なし 825 名、~30mg/日 505 名、30~60mg/日 164 名、60mg/日以上 163 名であった。強オピオイドの内訳と使用量を表 2 下部に示す。

(3) 術後化学療法開始時のオピオイド使用と予後の関連を表 3 に示す。主要評価項目との関連では、標準化偏回帰係数は、合計 -0.15、モルヒネ -0.11、オキシコドン -0.06、フェンタニル -0.13 と有意であったものの小さく、特にオキシコドンはほとんど関連がみられなかった。3 薬剤を同一モデルに含めて解析した結果、モルヒネとフェンタニルと予後の関連がみられた。副次評価項目との関連では主要評価項目との関連より関連が認められなかった。

(4) 術後化学療法開始時のオピオイド使用量 4 段階と予後の関連を図 1 と表 4 に示す。主要評価項目との比較では、なし群と比較して ~30mg/日群 aHR=1.8 [95%信頼区間 1.6, 2.0]、30~60mg/日群 1.8 [1.5, 2.1]、60mg/日以上 2.2 [1.9, 2.6] であった。オピオイド使用の有無で予後が大きく異なる一方で、使用量間では 60mg/日を越えると予後がやや悪化する傾向が認められた。副次評価項目との関連では主要評価項目との関連より関連が認められなかった。

(5) 考察

術後化学療法開始時のオピオイドの使用の有無と生命予後についてはわずかに関連が見られたが、影響は少ないと考えられた。オピオイドの種類についても予後との関連は大きな影響は認めなかった。オピオイドの使用の有無が生命予後に関連することが示唆されたが、オピオイドにより予後が短縮したかまでは明示できなかった。また、本研究では胃がん患者のみが解析対象となっており、がん患者全体に一般化することは難しいと考える。

表3 術後の化学療法開始時のオピオイド使用量と予後の関連

		術後化学療法開始日～死亡				がん切除術実施日～死亡			
		別モデル		同モデル		別モデル		同モデル	
		標準化β	p	標準化β	p	標準化β	p	標準化β	p
強オピオイド使用量	合計	-0.15	<0.001	-	-	-0.06	0.003	-	-
	モルヒネ	-0.11	<0.001	-0.10	<0.001	-0.03	0.127	-	-
	オキシコドン	-0.06	0.0369	-	-	-0.02	0.245	-	-
	フェンタニル	-0.13	<0.001	-0.12	<0.001	-0.06	0.005	-0.06	0.005

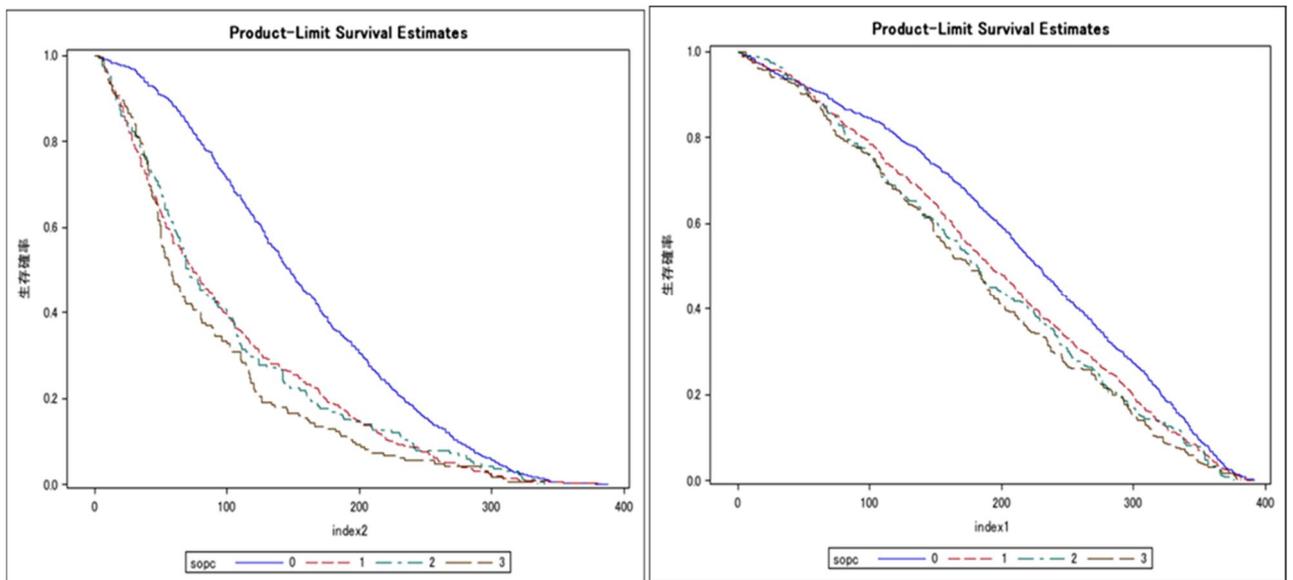
β=偏回帰係数、対象者背景（性別、年齢、併存疾患指数、抗がん剤種類）で調整した分析

表4 術後の化学療法開始時のオピオイド使用量4段階と予後の関連

		術後化学療法開始日～死亡			がん切除術実施日～死亡				
		aHR	信頼区間	p	aHR	信頼区間	p		
強オピオイド使用量	なし	基準							
	0～30mg/d	1.83	1.63	2.05	<0.001	1.22	1.11	1.33	<0.001
	30～60mg/d	1.78	1.50	2.11	<0.001	1.36	1.18	1.56	<0.001
	61mg/d～	2.21	1.86	2.62	<0.001	1.36	1.20	1.56	<0.001

aHR=adjusted hazard ratio、対象者背景（性別、年齢、併存疾患指数、抗がん剤種類）で調整した分析

図1 術後の化学療法開始時のオピオイド使用量4段階と予後の生存曲線



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	恒藤 暁 (Tsuneto Satoru) (70372604)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	森田 達也 (Morita Tatsuya) (70513000)	聖隷クリストファー大学・看護学研究科・臨床教授 (33804)	
研究分担者	木澤 義之 (Kizawa Yoshiyuki) (80289181)	神戸大学・医学部附属病院・特命教授 (14501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関