

## 第 123 回緩和ケアチーム抄読会

2013 年 3 月 27 日

一般・消化器外科 がんプロフェッショナル養成プラン

2 年 永 滋教

### *Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study*

Kripke DF, Langer RD, Kline LE.

BMJ Open. 2012 Feb 27;2(1)

#### 背景

睡眠薬はポピュラーな薬剤である。2010 年の米国成人の 6~10%が服用しており、その割合はヨーロッパよりも高い。

1979 年に American Cancer Society の「the Cancer Prevention Study I」によって喫煙と睡眠薬服用が死亡率と相関することを報告した。以降、睡眠薬と死亡率との関連性については少なくとも 24 の publish された報告があり、そのうち 18 の報告ではその関連性に有意差を見出している ( $p < 0.05$ )。いくつかの研究では睡眠薬と癌死との関連性も指摘している。これらの研究は睡眠薬の種類については最終的に報告されていなかった。

今回、US health system の電子医療記録を用いて、zolpidem などの比較的新しい短期型薬群と、コントロール群・従来の睡眠薬群との間で死亡率、癌発生率との関連性を対比したマッチ化コホート研究を行った。

#### 対象と方法

Geisinger Health System (GHS) の管理しているペンシルバニア州の 41 の地区 (約 250 万人在住) にて行われた。

2002 年 1 月 1 日~2006 年 9 月 30 日における 18 歳以上の外来患者 224757 人が対象。

その中において少なくとも 1 回以上の睡眠薬を処方され、3 か月以上経過を見ることのできた 12465 人の患者は、睡眠薬服薬群に割り当てられた。

一方で年齢・性別・喫煙歴・観察開始時・観察期間などでマッチされた 24 793 人の患者をコントロール群として割り当てられた。

観察開始前より癌が指摘されていた患者、開始 0.05 年 (18 日) 以内に癌になった患者は対象から除外している。患者の併存疾患などについては層別化を加えたのち、各々の死亡率やがん発生率について比較した。

#### 結果

最も多く服用された睡眠薬は zolpidem マイスリー、次に多かったのは temazepam レストリルであった。睡眠薬使用者の 63.9% は女性であった。

年齢・性別などの因子に関しては両群はマッチされていた。(Table1)

認知症以外の併存疾患の割合は睡眠薬使用者群の方が多かった。(Table2)

睡眠薬と死亡に関して、各併存疾患ごとに層別化し cox 比例ハザードモデルで検討した結果、睡眠薬使用者は死亡のリスクが高いことがわかった。すべての年齢層において眠剤使用のリスクが示唆された。(Figure 1)

フォローアップ期間における死亡者割合は睡眠薬使用者 6.1%、非使用者 1.2% であった。使用量別のハザード比 (HR) では、0.4~18doses/年で HR 3.60、18~132doses/年で HR 4.43、132~doses/年で HR 5.32 であり、用量リスクの関連がみられた。

また、発癌のリスクは、18~132doses/年で HR 1.20 (P = 0.022)、それ以上では HR 1.35 (P < 0.001) であった。

## 考察

<睡眠剤が死亡につながる理由>

- ・動物研究において高用量のベンゾジアゼピンが、とくにアルコールと一緒に急性致死を誘発することが知られている。
- ・過去の CRT によって眠剤がうつ病を増やすことが報告されている。いくつかの非ランダム化試験では眠剤使用が自殺を増加させ、またうつ病が自殺以外の別のメカニズムでも死亡率を増やすことを報告している。
- ・眠剤が運転で用いるような運動および認知能力を損なうことを示している。眠剤は鎮静が遷延し自動車衝突や滑落の原因になりうる。
- ・眠剤は睡眠時無呼吸を誘発し呼吸ドライブを抑制する。睡眠時無呼吸が結果として交通事故、高血圧、心不全、不整脈、心疾患および死を誘発する。
- ・眠剤が夢遊病症状を引き起こし、夜食症のような病的習慣を招きうる。過去のランダム化比較試験では眠剤群がコントロール群と比べ医学的有害事象が多いことを報告している。

<睡眠剤が癌化につながる理由>

- ・Zolpidem は胃食道逆流および消化性潰瘍を増やす。胃酸逆流は食道にダメージを与え、癌化しうる。
- ・過去の RCT において眠剤群はコントロール群と比べ感染を多く起こしていた。Joya らは胃酸逆流からくる誤嚥・上気道刺激の増加が感染の増加に起因しているのではないかと考えている。
- ・また過去の RCT において眠剤が癌化を増加させるという報告があるが、これはげっ歯類を用いた動物実験において眠剤が発癌効果を有すること、また眠剤が染色体にダメージを与えるという結果において裏付けされてきた。

・本研究では眠剤使用者においてリンパ腫、肺癌、大腸癌、前立腺癌の発生率は高く、喫煙者のがん発生率よりも高かった。

<本研究のlimitation>

・眠剤の処方を受けている人はそうでない人より医療施設にかかる割合が多く、より細やかなサーベイランスをうけているため癌の検出が勝っていたのかもしれない？

⇒いくら眠剤群のサーベイランスが優れていたからといって、他の癌腫の死亡率に相違はないのに、上記の癌腫の発生率だけが2~3倍にもなるのは説明がつかない。

・HER(本研究のデータ収集に用いた電子医療記録システム)は処方内容は分かるが調合された薬の内容までは分からない。また、コントロール群の人間が他人に処方された眠剤を内服している可能性、処方箋不要の抗ヒスタミン薬を眠剤として飲んでしている可能性が否定できない。

⇒これらのエラーは眠剤のハザードを『低く』見積もりうる。

・ペンシルバニア州ではうつや不安症などの精神疾患の診断情報の機密性の保持が厳しいため、今回の研究ではこれらの調整ができなかった。

⇒Mallonらは多変量解析によって、眠剤使用が最も有力な死亡危険因子であることを報告している(喫煙よりも)。この際にうつ病であることは独立した死亡危険因子ではないことが示唆されている。

## 結論

2010年米国だけで、眠剤は320000~507000超の死亡に関与していると思われている。本試験は非ランダム化試験であったが、眠剤の死亡およびがん発生に関する危険性は一貫して示唆されていた。今後この結果を裏打ちするためには、より長い期間・大きいサンプルサイズでのRCTを行う必要がある。しかし、タバコと同様にこれだけ危険であることが判明されている眠剤において、その使用の危険性を改めて証明するという内容のRCTは倫理的に許されないと思われる。

昨今では、慢性不眠症において認知行動療法が眠剤よりも良い結果を得るということのコンセンサスが得られてきている。

たとえ短期使用であっても、眠剤の使用にあたってはその危険性を懸念し、安全か否かを再考することが賢明である。