

Prescription of Long-Acting Opioids and Mortality in Patients With Chronic Noncancer Pain

Wayne A. Ray, PhD; Cecilia P. Chung, MD, MPH; Katherine T. Murray, MD; Kathi Hall, BS; C. Michael Stein, MB, ChB
 JAMA. 2016;315(22):2415-2423. doi:10.1001/jama.2016.7789 Corrected on August 19, 2016.

背景 非がん性慢性疼痛に対するオピオイド処方が増加するにつれて、過量服用による入院、死亡も増加している。オピオイドによる過鎮静、呼吸抑制は心血管イベントのリスクである可能性もある他、精神運動性、内分泌、消化器、免疫系の副作用も懸念される。慢性疼痛患者は長期内服する傾向があるからこそ、オピオイドの安全性の評価が必要である。

目的 慢性疼痛に対する長時間作用オピオイド処方群と抗てんかん薬/抗うつ薬処方群の死亡率を比較する。

研究デザイン

後ろ向きコホート研究

P: テネシー州のメディケイド登録者で90日以内の慢性非がん性疼痛に対し研究薬物処方開始された患者

I: 長時間作用オピオイド*処方 *長時間作用モルヒネ製剤、オキシコドン徐放製剤、フェンタニル貼付剤、メサドン

C: 鎮痛補助薬**処方 **ガバペンチン、プレガバリン、カルバマゼピン又は低用量三環系抗うつ薬

O: 総死亡率、補正死亡率

T: 1999-2012年

結果

表1: 参加者

	マッチング前			マッチング後		
	対照群	長時間作用オピオイド	standardized difference %	対照群	長時間作用オピオイド	standardized difference %
総数	131833	23308		22912	22912	
人口統計学的指標						
年齢	46.7	47.9	11.2	47.9	47.9	0
女性	96163	13878	28.6	13696	13738	0.4
疼痛部位						
腰痛	65880	17462	53.4	17333	17071	2.6
その他筋骨格系	75103	14796	13.4	14601	14512	0.8
腹痛	26577	4167	5.8	4093	4198	0.2
頭痛	29782	2783	28.4	2663	2773	1.5
その他神経系	25343	3909	6.4	3736	3855	1.4
短時間作用オピオイドの使用						
1年以内の使用	1110487	22468	43.2	22203	22072	3.2
その他鎮痛薬・向精神薬の使用						
筋弛緩薬	67544	14659	23.8	14378	14361	0.2
NSAID s	95366	16099	7.1	16008	15886	1.2
ベンゾジアゼピン	46613	12338	36	11774	11986	1.9
SSRI/SNRI	52751	10641	11.4	10360	10436	0.7
1年以内の合併症						
急性心筋梗塞/血行再建/狭心症	7002	1426	3.5	1398	1402	0.1
うっ血性心不全	5219	1269	7	1239	1237	0
脳血管障害	6979	1236	0	1239	1213	0.5
COPD	18696	4751	16.5	4593	4611	0.2
喘息	14501	2620	0.8	2488	2578	1.3
在宅酸素	5305	1416	9.4	1389	1372	0.3
入院	18740	4108	9.3	3986	4025	0.4
救急外来受診	37430	7676	9.9	7635	7531	1

各群から長時間オピオイド処方傾向が同等になるように、1例ずつ抽出

除外：がん既往、重篤疾患、緩和・終末期ケアを受けた既往、75歳以上、福祉施設入所、退院30日以内、薬物乱用の既往、開始用量通常用量でない場合（アミトリプチン換算150mg以上、モルヒネ換算180mg以上、ガバペンチン換算1800mg以上）

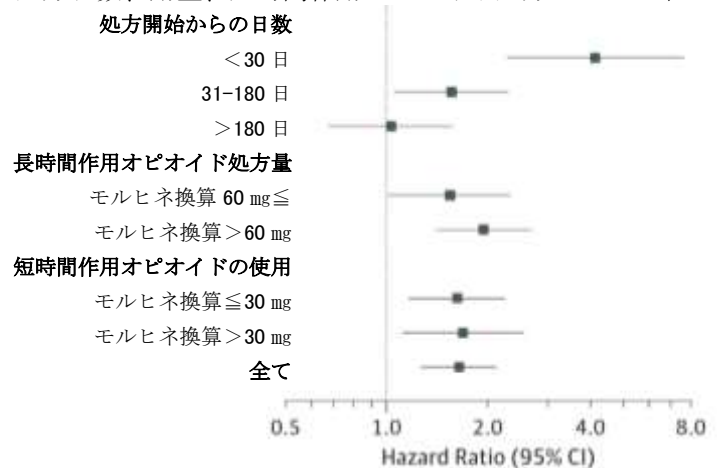
表2 研究対象薬の処方

	マッチ前	マッチ後
長時間作用オピオイド		
総数	23308	22912
持効性モルヒネ	12891	12667
徐放性オキシコドン	5539	5446
経皮フェンタニル	3377	3323
メサドン	1501	1476
抗てんかん薬/抗うつ薬		
総数	131883	22912
ガバペンチン	53978	10879
プレガバリン	7272	1403
カルバマゼピン	3884	579
アミトリプチン	48072	6959
ドキシセピン	7382	1266
ノルトリプチン	7075	1071
その他環系抗うつ薬	5120	755
平均処方量		
長時間オピオイド		
モルヒネ換算	50	50
抗てんかん薬		
ガバペンチン換算	600	600
環系抗うつ薬		
アミトリプチン換算	25	25

表3 死亡数

	対照群	長時間オピオイド群	ハザード比	リスク差 (/1万人・年)	P値
総数	87	185	1.64	68.5	<.001
院外	60	154	1.9	67.1	<.001
過量内服	7	34	3.37	20.6	0.004
過量内服以外	53	120	1.72	47.4	0.001
心血管	36	79	1.65	28.9	0.02
呼吸器	3	10	3	7.4	0.1
その他の臓器	11	19	1.15	2.1	0.72
障害					
その他	3	12	3.72	10.1	0.04
院内	27	31	1	0	>.99

図：処方日数、用量、短時間作用オピオイド処方での死亡率



✓感度分析（「メサドン処方例を除いたら」「神経痛の患者のみだったら」「対照群を抗てんかん薬単剤の患者に限ったら」等）結果も死亡リスクの上昇は同様の結果であった

考察

- ・長時間作用オピオイドを処方された患者には、潜在的な死亡リスク因子がある可能性があるが、院内死亡リスクが上昇しないこと、処方開始初期に死亡リスクが上昇することは潜在的な交絡因子の存在と矛盾する。
- ・そもそも死亡リスクの高い75歳以上、がん患者、福祉施設入所中、薬物乱用の既往等を除外しており、これらの患者はオピオイドの副作用がより出やすいと考えられるため、本研究の結果は死亡リスクを実際よりも低めに見積もっている可能性がある。
- ・反対に、メディケイド登録者は一般人口よりも死亡率が高い。
- ・本研究の限界として、死因が他の要因でも心血管死亡に誤分類されている可能性や、過量服用と記録されていないが実は過量服用であった可能性があることが挙げられる。

結語

慢性非がん性疼痛患者のうち、長時間作用オピオイド処方群は抗てんかん薬/抗うつ薬処方群より有意に総死亡率、過量内服以外でも死亡率が上昇した。慢性非がん性疼痛に対してオピオイドを処方する際は、そのリスクとベネフィットをよく検討して処方しなければならない。