

薬剤性肺炎の疫学研究から見えてきたこと

ステロイド剤や抗がん剤が感染症を起こすことはよく知られています。非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）が感染症を目立たなく（不顕性化）することは添付文書に記載がありません。胃酸の分泌を抑える H2 ブロッカーや、プロトンポンプ阻害剤（PPI:73号、74号参照）、コレステロール低下剤、降圧剤のアンジオテンシン受容体拮抗剤（ARB）なども感染症を増やします。

TIP 誌（2007年1月号）で熱性けいれんの予防に使われるジアゼパムの役割を検討したとき、プラセボと比較して発熱（感染症の徴候）が26%増えていました。ジアゼパムは代表的なベンゾジアゼピン剤です。当時は、ジアゼパム使用で肺炎が増えるとの論文はありませんでしたが、ジアゼパムの免疫抑制作用は感染症に関連すると考えました。

今号でベンゾジアゼピン剤と肺炎（代表的感染症）との関係を検討し、強固な因果関係が裏付けられました（61頁）。睡眠剤のスピレキサント（オレキシン拮抗剤：74号）やラメルテオン（メラトニン作動剤：75号）も免疫抑制作用があり、感染症を増やします。

疫学調査で、睡眠剤と肺炎との強固な関連が示されたことから見えてきたことは：

第一に、プロトンポンプやベンゾジアゼピン受容体など、体の基本的仕組みに作用する薬剤は免疫抑制作用があり、感染症を増やすということです。未知の物質でも、その作用の仕方から、おおむね害の予測は可能といえます。

第二に、日本でも大規模データベースを利用した薬剤の害反応研究が必要だということです。今回のベンゾジアゼピン剤と肺炎との関係で「関連あり」と結論した研究は、いずれも合計対象者数が1.7万人から24万人という大規模データベースを用いており、薬剤と肺炎との関係を証明するために背景因子を揃える工夫をするなど科学的な手法を用いていました。

今年度（2018年度）から始まる医療情報データベース「MID-NET」事業（編集後記参照）が、害反応研究に役立つことを期待したいところです。しかし、この事業は2017年10月に厚労省の課長通知で実施が始まった「条件付き早期承認制度」を補完するシステムだという点を考えると、期待はずれに終わりそうな気配です。

なぜなら、「条件付き早期承認制度」では、「承認後に当該薬剤を使用した人だけのデータをリアルワールドデータとして用いて解析すれば、ランダム化比較試験（RCT）よりもはるかに少数、短期間、少額の費用で評価が可能で、多数、長期間、多額の費用が必要なRCTの代わりになる」との趣旨で意義が強調されているからです。質の悪い観察研究で「薬剤と害は無関係」との結果を出すことはたやすく、無効でも「効果あり」との結果を出すこともたやすいのです。

MID-NET システムは「条件付き早期承認制度」とともに、厳しい監視が必要です。