

バルプロ酸 Na (デパケン®) は 血清尿酸値を上昇させるか

今回は、ある薬局の薬剤師さんからの相談の記事です。デパケンで治療中のお子さんに高尿酸血症治療薬アロプリノールが併用されている例がありました。そのお子さんの母親はデパケンの副作用で尿酸値が高くなっているのではないかという疑いを持っている様子だと言います。添付文書を見るとそのような副作用は書かれていません。しかし、文献検索をすると尿酸値を上げるという記事があったので、実際はどのようなのでしょうか？という質問でした。そこで私なりに調べた結果が以下の通りです。

1) 添付文書の記載はどうなっているか？

確認の意味で添付文書の副作用を見ましたが、該当する記載はありませんでした。

2) インタビューフォーム (以下、IF) での記載はどうなっているか？

添付文書の副作用で記載が無い場合でも IF では記載があったりするので調べてみました。デパケン普通錠では古い時代の薬で調査方法も詳細ではなかった可能性もありますが記載はありませんでした。しかし、デパケン R 錠の IF で記載がありました。結果は以下のとおりです。

報告媒体 (例数)	血清尿酸値上昇	血清アンモニア値上昇#
臨床治験時 (530 例)	0 件	10 例
市販後調査時* (3389 例)	1 件	25 例
発生頻度	0.03%	0.9%

*市販後調査は 1990/9/28~1994/9/27 の期間のもの

#アンモニア値上昇は単に対比するための例で尿酸値とは無関係。しいて言うならば窒素化合物の排泄関連というところでしょうか。

☛以上のように、高尿酸血症は 1 件の報告があるのみですが、添付文書に掲載させていない所から、因果関係が極めて薄いと想定されている可能性あると思われました。

3) 文献検索結果

次に文献検索を実施してみました。下記の二種類の文献検索を試みたところ以下のようにになりました。

①日本語文献検索 (Ci.Nii)

「バルプロ酸 高尿酸血症」で検索すると 1 点がヒット (もう 1 点ありましたが同一学会発表分)
・ 館野ら (東邦大佐倉病院)、てんかん研究 23 (2)、108-113、2005

【抄録の要点】

小児てんかん患者で調査。バルプロ酸血中濃度上昇と血清尿酸値上昇に正の相関あり。バルプロ酸血中濃度上昇と尿酸の腎クリアランスに負の相関あり。以上からバルプロ酸が尿酸の腎尿細管からの排泄に何らかの阻害効果を与えていると指摘。

②国外文献検索 (PubMed)

「valproate hyperuricemia」で検索すると 3 点がヒットするも目的とするのは下記 1 点のみでし

た。

・ Attilakos A ら、Eur J Paediatr Neurol. 2006 Sep-Nov;10(5-6):237-40

【抄録の要点】

バルプロ酸の単剤治療を実施している小児てんかん患者で調査。6カ月、12カ月、24カ月間治療を受けた患者での調査結果を報告。全ての期間の患者において血清尿酸値には有意な変動は無かった。ALT,AST,LDH等の肝機能障害を示す検査値は有意に上昇した例があった。

☛ 以上のように文献検索では2件しかヒットせず、それも尿酸値上昇する報告と変動無しとする相反する報告であったため判断に迷う結果となりました。

4) 協和発酵キリンの見解

最後にデパケン®の販売元である協和発酵キリンの見解を確認しました。一般に製薬会社は自社製品を決して悪く言いませんから、先ず自分でできる範囲での情報収集をしてから製薬会社に確認をとるのが筋です。

協和発酵キリンからは2005年以降では「高尿酸血症」もしくは「尿酸値上昇」の副作用報告が5例上がっているのですが、因果関係、作用機序とも明確にはなっていないという回答が返ってきました。また、作用機序の参考として紹介された文献は上記3)-①の館野らの文献でした。

5) まとめ

以上の報告内容などから判断すると、ごく稀にバルプロ酸によって高尿酸血症を生じる例が報告されているは事実です。しかし、その背景、因果関係、作用機序とも不明確な状況なため確実にバルプロ酸による副作用だと断定しきれない部分があるようです。

バルプロ酸の投与を中止して尿酸値が下がれば因果関係は明確になりますが、人道上それはできません。従って、現段階ではバルプロ酸が血清尿酸値を上昇させるという確たる証拠はないものの、尿酸値が上昇した以上は対象療法で対応せざるを得ないというところだと思われま

【補足】

体内に取り込まれたアミノ酸のアミノ基の窒素(N)は脱アミノ化されアンモニアを經由して尿素に変換されて腎臓から排泄されます。また核酸構成成分の窒素化合物プリン体はキサンチンオキシダーゼ等の酵素により尿酸に変換されて腎臓から排泄されます。尿素や尿酸は体内から窒素分を排泄する重要な化合物という位置づけになります。

バルプロ酸は肝臓における尿素回路の中でアンモニアと二酸化炭素を反応させカルバミルリン酸になる酵素反応を阻害するとされています。従って、バルプロ酸による高アンモニア血症は副次的な薬理作用発現による副作用という意味では比較的起こりやすい副作用と言えます(前ページの表参照)。特に肝機能が不全な状況では起こりやすい副作用と言えます。

それに反して血清尿酸値上昇の機序は、現在までの所、説明がつかないというのが現状です。つまり、ある特殊な条件下で起こるバルプロ酸の副作用かもしれないし、全く別の因子が原因でバルプロ酸は何も関与していないのかもしれないという段階なのでしょう。

今後の報告や研究成果を待たなければならない案件であると思われま