

一生涯型副作用



1) 一生涯型副作用とは

もちろん私が勝手に作り出した**造語の副作用**です。右図で説明するとある年齢で徐々にADLが低下する老化現象が始まる(①)のですが、その老化現象が薬によって早まるようなイメージ(②&③)になります。特に②のような**普通の老化現象との差があまりにも小さいため副作用として認識されないようなタイプ**の副作用です(図の両矢印の長さが小さい)。日常生活にあまり影響が無いので、副作用とするにはおこがましいようなタイプでADLにさほど差が無ければ放置しておいてもよさそうな許容できる副作用とも言えるかもしれません。一般に副作用は薬理作用型、薬物毒性型、薬物過敏症型に分類されますが、一生涯型副作用はどの副作用型に属するかというと薬物毒性型か薬理作用型のどちらか又は両方かもしれません。明らかに薬物過敏型ではないと言えるでしょう。



2) バルプロ酸ナトリウム(デパケン®)による認知症

先日ある薬局薬剤師さんと立ち話をしていた時です。長年デパケン®(バルプロ酸 Na)を服用している高齢の患者さんが認知症になって症状も酷くなってきたと言います。デパケンの重大な副作用にある『**認知症様症状**』がきっかけで認知症になったのではないかと心配しているようでした。添付文書には『**この症状は服薬中止によりほとんどが1~2ヶ月で回復している**』との記載もありますので彼女の心配は尚更深まります。認知機能低下状態になっているポリファーマシーの患者さんで減薬を試みたところ、認知機能が改善したという話も聞きます。今回の患者さんがポリファーマシーかは確認していませんが、認知症自体は高齢になるほど発症しやすいので、老化現象の一つと言ってもよいでしょう。長年服用してきた薬の副作用に認知症様症状があったとしても、その薬が高齢になってから発生する認知症発症のきっかけになったかどうかは担当の薬剤師も誰も知る術はないと思います。それでも気になるのであれば何らかの方法でその副作用の特徴を調べる必要があります。メーカーさんに聞くのも手法ですが、ここではPMDA(医薬品医療機器総合機構)のホームページの『**医薬品副作用データベース**』を調べてみましょう(利用規約に同意する必要があります)。

『**バルプロ酸**』と『**認知症**』で検索した所、**12例**の副作用報告例がありました。そのうち**投与開始日と投与終了日**が記載されている例が下記のように**3例**だけありました。

	性別	年齢	病名	服用開始日~終了日	服用期間	処置/転帰
①	男性	30歳代	双極性障害	2008/4/21~2008/5/15	24日	中止/不明
②	女性	70歳代	痙攣発作	2006/5~2007/4/26	約11ヶ月	中止/軽快
③	女性	30歳代	てんかん	2002/11/20~2005/1/13	約2年2ヶ月	中止/未回復

また、中止もしくは減量により軽快もしくは回復した事例は12例中6例となっていました。

投与期間が分かったのはわずか3例なので大胆な推測にはなるのですが、前表の**服用期間**がデパケンの服用を開始してから**認知症様症状が出る迄の副作用発現時間**と考えて良いと思いますので、**一生服用**

し続ける必要のある薬が早くて**1ヶ月以内**、遅くても**2年程度**で認知症のような症状が出ると考えると、服用開始から**比較的早期に認知症**のような副作用が出てくると考えられます。前図でいうと「**③薬有り**」のパターンです。恐らく薬理作用の**興奮抑制作用が認知症様**症状をもたらしたのかもしれませんが。

今回の患者さんの服用歴やどの時点で認知症が出てきたかは分かりませんが、もしデパケンの副作用であるならば該当患者さんがまだ若い内に発症したであろうと想定されるので、その時に何かしらの対応(中止や減薬)が実施されていたのではないかと思います。したがって、この患者さんの場合も年齢を重ねるごとに老化現象の一つとして認知症が発症してきたと考える方が妥当ではないでしょうか。

担当薬剤師さんが、もし自分がデパケンに認知症様症状を起こしうる副作用があると早く気が付いて何かアクションを起こしていたら認知症にならなかったのではないかと思います。しかしデパケン服用が認知症の発症のきっかけとなり、さらに継続的に徐々に認知症を悪化させているという機序を否定できる知見もありませんから**一生涯型副作用**の可能性のあるものの、老化現象と進行が酷似する副作用は薬を飲まなかった場合のリスクと比較しても受容しうるものだと思います。

3) 一生涯型副作用を証明する方法とは

デパケンの認知症様副作用が一生涯副作用であると認識するにはどのような方法があるのでしょうか？血圧の薬のように個人が飲めば短期間で血圧が下がり、飲まなければ短期間で血圧が上がるという明確な判断基準があれば良いのですが、一生涯副作用の場合は年余にわたる調査をする必要があり、それも老化現象と見分けが付かないのですから中々困難を伴います。

アリセプトのように病状の進行を抑制する薬の臨床試験を応用する方法があるかもしれません。それぞれ認知症患者さんを実薬群とプラセボ群に分けて2群間で進行状況を比較する試験ですが、右図に示したよう

アリセプト ADAS-Jcogの経時変化 (p<0.05、U検定)

評価時期	投与群	0週からの変化量 ^{*1}	変化量の群間比較
		平均値±S.E. (n)	平均差 ^{*2}
24週	5mg	-3.07±0.50 (96)	—
	プラセボ	-0.11±0.56 (86)	2.96

に24週間投与で比較して有効性の有意な差を認めています(U検定、p<0.05)。かと言って先の血圧の薬のように**同じ人**に薬を投与した場合と投与しない場合の試験は認知症のような進行性の疾患の場合にはできないので、本当にその人個人に効果があるのか？という疑問が付きまといまいます。アリセプトも認知症進行速度を一定期間だけ緩やかにするだけで、普通は重度認知症になっていきます。

デパケンの認知症様一生涯副作用を見る場合は、てんかん患者さんでデパケンを飲む群と飲ませない群に分けて、アリセプトのように24週間ではとても結果は出ないので**年余**にわたって、それも二重盲検で認知症発症の有無を調査することになります。デパケンを飲ませないのは危険なので他の抗てんかん薬とのダブルダミー法による試験の方が安全でしょうが年余に渡る試験なので途中脱落例もあるでしょう。実質難しい試験になると思われます(副作用のみの前向き試験は普通無いと思います)。

となれば過去の例を調べるしかないことになります。過去数十年の間にデパケンを服用して認知症を発症した人数と認知症を発症しない人の比(A)をとります。そして過去数十年の間にデパケンを服用していない人の認知症を発症した人と認知症を発症しない人の比もとります(B)。この時のA/B比(オッズ比)が1より統計学的に大きければ、デパケンによる認知症様一生涯副作用が認定されるかもしれません。しかし、この試験もアリセプトと同様に進行性の老化現象が対象なので、個人として副作用発現にできるのかが疑問視されます。そもそも一生涯副作用は許容される副作用なのであれば、調査するのも無駄という気がします。

結局、デパケンを服用し始めて**比較的早期(2年未満か?)**に、かつ認知症を通常は発症しそうにない**若い年齢の人**に認知症様症状が出てきた段階で、症状の継続化や固定化防止のために中止か他の抗てんかん薬への変更を考えた方が良いかもしれません。(終わり)