

研究計画書

提出日：2023年11月3日

1. 研究課題

バルプロ酸内服中の重症心身障害児（者）への亜鉛補充による血中アンモニア値の変動に関する研究

2. 研究の実施体制

研究責任者：徳光 亜矢 北海道療育園 診療部・診療部長
共同研究者：楠 祐一 北海道療育園 診療部・医療主幹

3. 研究の背景・意義

抗てんかん薬のひとつであるバルプロ酸（以下VPA）には種々の副作用が知られているが、中でも高アンモニア血症はしばしば臨床問題となる。その機序としてはVPA代謝物による尿素サイクルへの影響、主に肝臓のカルバモイルリン酸合成酵素への阻害作用が推測されている（Aires et al. 2011；Blackford et al. 2013）。

一方、肝硬変などの高アンモニア血症を呈しやすい慢性肝疾患に対して亜鉛を補充することにより、血中アンモニア値が低下することが報告されている（片山ほか、2001）。こうした亜鉛の効果の機序としては、尿素サイクルの亜鉛酵素であるオルニチントランスカルバミラーゼの活性促進によるアンモニア代謝の改善が推測されている。

また我々は、以前に当園入所利用者へ亜鉛強化食を導入した際に、VPA内服者では亜鉛強化食への変更後に有意に血中アンモニア値が低下することを報告した（徳光ほか、2022）。

以上より、VPA内服者に亜鉛製剤による亜鉛補充を行なった場合にも血中アンモニア値が低下することが予想されるが、こうした観点からの報告はまだない。

そこで今回、VPA内服中に低亜鉛血症が認められて亜鉛製剤の補充が開始された当園利用者を対象とし、補充開始前後における血中アンモニア値の変動を検討する研究を計画した。重症心身障害児（者）（以下、重症児（者））においてこうした縦断的研究はなく情報が乏しいので、臨床的にも重要と思われる。

4. 研究の目的

VPA内服中に亜鉛製剤の補充が開始された重症児（者）（周辺児（者）を含む）において、補充開始前後における血中アンモニア値の変動を検討し、亜鉛製剤のアンモニア代謝への影響の実態を明らかにする。

5. 研究の対象・方法

5-1) 対象者の選択基準

VPAを内服中の当園入所利用者のうち、2011年1月1日から2023年12月31日の間に低亜鉛血症の治療のために亜鉛製剤を用いた亜鉛補充治療が開始された者。

5-2) 研究デザイン

後方視的観察研究

5-3) 研究期間

2024年1月1日～2026年12月31日

5-4) 研究調査項目、調査方法

各対象者について、亜鉛補充開始前後の定期健康診断時などの下記情報を診療録より取得する。

身体所見（年齢、性別、身長、体重、大島分類）

内服薬物の状況（AED および他の内服薬物の種類、内服量）

血液検査値

血中アンモニア、内服中の各 AED 血中濃度

末梢血一般（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数）、赤沈値

生化学（総蛋白質、アルブミン、 γ -グロブリン、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、乳酸脱水素酵素、コリンエステラーゼ、総コレステロール、中性脂肪、LDL-およびHDL-コレステロール、 γ -GTP、尿素窒素、クレアチニン、カルシウム、リン、亜鉛、銅）

5-5) 統計解析

補充前後の血中アンモニア値の変動については、対応のある t 検定を行なって検討する。また、補充前後の血中アンモニア値の変動率と、各血液検査値との相関の有無を Pearson の相関係数を求めて検討する。いずれの検定でも有意水準は危険率5%未満とする。

6. 倫理的配慮

6-1) 研究参加・不参加への自由意志を尊重し、同意を得る方法

本研究は過去の診療情報のみを利用する後方視的観察研究であるため、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年12月）」に従い、インフォームド・コンセントを省略する代わりにオプトアウトを行なう。即ち、研究に関する情報を公開し、研究対象者や代諾者が参加を拒否できる機会を保障する。

オプトアウトは一般に、病院内掲示ないしホームページへの掲載のいずれかの方法で行なわれる事が多いが、下記の理由により、本研究では北海道療育園内での掲示（食堂前の掲示板を利用する）および当園ホームページへの掲載（ニュース欄で「臨床研究のお知らせ」として掲載）の2つの方法で情報公開を行なう。

本研究の対象者は研究内容についての十分な理解は困難と判断されるため、代諾者への情報公開が必要となる。代諾者としては対象者の意志および利益を代弁できると考えられる成人者（父母、兄弟姉妹、親族など）を選択する。従って、園内掲示だけでは情報伝達が不十分と考えられるので、当園ホームページにも同じ内容を掲載する。

本研究の情報公開文書には、一般病院で頻用される形式に則り、研究内容（目的、方法など）の概要説明とともに、研究参加への拒否権の存在、個人情報の取り扱いなどの倫理的配慮、研究者の連絡先について記載する（別紙1）。

6-2) 研究対象者の個人情報およびプライバシー保護の方法

対象者の人権およびプライバシーを保護するため、本研究では以下を遵守するとともに、上記6-

1) に記載した方法で代諾者へその旨を通知する。

①本研究に関わる者は全て、得られた個人情報など資料の取り扱いに際し、対象者のプライバシー保護について十分配慮する。

②研究結果の公表に際しては、公表される内容から個人が特定されないように適切な措置を講ずる。

6-3) 利益相反について

研究責任者および共同研究者において、記載すべき利益相反はない。

7. 研究結果の公表予定、データの二次利用について

本研究の成果は、2024年以降の日本微量元素学会、日本重症心身障害学会などへの発表、および学会機関誌などへの投稿を予定している。なお、本研究で得られたデータは今後別の研究に利用する可能性がある。その場合にも情報は匿名化し、個人情報の保護を図る。

8. 引用文献

Aires CC, et al. New insights on the mechanisms of valproate-induced hyperammonemia: Inhibition of hepatic N-acetylglutamate synthase activity by valproyl-CoA. *J. Hepatol.* 55 : 426-434. 2011.

Blackford MG, et al. Valproic acid and topiramate induced hyperammonemic encephalopathy in a patient with normal serum carnitine. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 18 : 128-136. 2013.

片山和宏ほか. 慢性肝疾患の窒素代謝における血中亜鉛の意義についての検討. *肝臓* 42 : 120-125. 2001.

徳光亜矢ほか. 重症心身障害児（者）の低亜鉛血症およびバルプロ酸内服に伴う高アンモニア血症に対する亜鉛強化食の効果. 第25回日本病態栄養学会. 2022.