

研究計画書

提出日：2023年11月3日

1. 研究課題

重症心身障害児（者）における抗てんかん薬中止に伴う血清亜鉛・銅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（以下AED）の中には、種々の機序により微量元素の体内動態に影響を与える薬物があることが知られている。AEDは重症心身障害児（者）（以下、重症児（者））のてんかん治療において頻繁に、そして長期にわたって使用される薬剤であるため、こうした副作用を十分掌握することは临床上重要である。

まず、亜鉛代謝に影響するAEDには次のようなものが知られている。バルプロ酸（以下VPA）は、血清亜鉛値を低下させることが報告されており（Jia et al, 2020）、当園入所者の横断的検討においてもVPA内服群は有意に血清亜鉛値が低いことを既に報告した（徳光ほか、2022）。また、カルバマゼピン（以下、CBZ）やフェニトイン（以下、PHT）の内服によっても血清亜鉛値が低下傾向を示すことも重症児（者）において報告されている（Higashi et al, 1982 ; Matsuda et al, 1989）。当園での横断的検討でもCBZ, PHTを含むAEDの内服群ではやや血清亜鉛値は低い傾向があった（徳光ほか、2022）。こうしたAEDによる亜鉛代謝への影響は、CBZやPHTではキレート作用の関与が推測されているが十分明らかではなく（Higashi et al, 1982）、VPAに関してはその代謝物による肝毒性の関与なども疑われているが詳細は不明である（Jia et al, 2020）。

次に、銅代謝に影響するAEDには酵素誘導AED（以下、EIAED）がある。EIAEDは肝臓のチトクロム p450 の酵素誘導作用を持ち、代表的なEIAEDにはCBZ, PHTおよびフェノバルビタール（以下、PB）がある。EIAEDによる酵素誘導作用により、非炎症時にも種々の炎症反応物質（CRP、セルロプラスミンなど）の産生が増加することが報告されている（Tutor JC, et al, 1982 ; Mintzer S, et al, 2016）。血清中の銅の95%はセルロプラスミンに結合して存在するので、EIAEDを内服すると血清銅値も高くなることがある。ただし、重症児（者）における詳しい検討の報告はまだない。

一方、上記の各薬物はこの他にも様々な副作用が知られるため、近年は新規抗てんかん薬に置換されることが多くなってきた（渡辺ほか、2017）。当園においてもこれらの薬物を中止する例が増えてきている。

そこで今回、これらの薬物内服中止者を対象に、中止前後での血清亜鉛値、および銅値の変動に関して検討をおこなう研究を計画した。重症児（者）においてこうした視点からの縦断的研究はまだほとんど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

重症児（者）（周辺児（者）を含む）におけるVPAおよびEIAED中止前後の血清亜鉛値・血清銅値の変動を検討し、これらの薬物の亜鉛及び銅代謝への影響の実態を明らかにする。

5. 研究の概要（対象・方法）

5-1) 対象者の選定基準

VPA または EIAED を内服している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、内服する AED のうち一つでも中止、あるいは上記以外の薬物への変更があった者。そのうち、中止前後の血液検査で血清亜鉛値・銅値の測定がおこなわれている利用者。但し中止前後で大幅な食事内容の変更のあった者、亜鉛製剤補充者においては補充量の変更のあった者は除外する。

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、VPA あるいは EIAED 中止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）

内服薬の状況（AED および他の内服薬の種類、内服量）

血液検査値

血清亜鉛値、血清銅値、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、VPA 内服者では血中アンモニア）

5-5) 統計解析

中止した薬剤ごとに、中止前後の血清亜鉛値、血清銅値の変動を、対応のある t 検定を行なって検討する。また、中止前後の血清亜鉛値、血清銅値の変動率と、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ことが多いが、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、園内掲示だけでは代諾者への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

Higashi S, et al. Serum zinc and vitamin E concentrations in handicapped children treated with anticonvulsants. *Dev. Pharmacol. Ther.* 5: 109-13. 1982.

Jia W, et al. The changes of serum zinc, copper, and selenium levels in epileptic patients: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 13: 1047-58. 2020.

Matsuda I, et al. Physiologic and metabolic aspects of anticonvulsants. *Pediatr. Clin. North Am.* 36: 1099-111. 1989.

Mintzer A, et al. Long-term effect of antiepileptic drug switch on serum lipids and C-reactive protein. *Epilepsy Behav.* 58: 127-32. 2016.

徳光亜矢ほか. 施設入所重症心身障害児（者）の血清亜鉛値とその関連因子の検討. *JSPEN* 4 : 63-71. 2022.

Tutor JC, et al. Serum copper concentration and hepatic enzyme induction during long-term therapy with anticonvulsants. *Clin. Chem.* 28: 1367-70. 1982.

渡辺雅子ほか. 酵素誘導抗てんかん薬投与が脂質および骨代謝に及ぼす影響. *てんかん研究* 34 : 610-8. 2017.

