



Title	消化器がんに対するがん薬物療法で味覚異常を発症した症例に関する多施設共同医師主導前向き観察研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	伊藤, 憲
Description	配架番号 : 2677
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14933号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/85742">https://hdl.handle.net/2115/85742</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	ITO_Ken_review.pdf, 審査の要旨



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称      博士（医 学）      氏 名 伊藤 憲

主査      准教授      七戸 俊明  
審査担当者 副査      教授      園下 将大  
副査      准教授      神山 俊哉

### 学 位 論 文 題 名

消化器がんに対するがん薬物療法で味覚異常を発症した症例に関する  
多施設共同医師主導前向き観察研究

(HGCSG1902 multicenter, prospective, observational study of  
chemotherapy-induced dysgeusia in gastrointestinal cancer)

亜鉛補充療法は味覚異常を改善するとされているが、がん薬物療法に起因する味覚異常に対する有効性の報告は小規模な後方視的研究のみである。申請者は、消化器がんの薬物療法に起因する味覚異常に対する亜鉛補充療法の有効性を多施設前向き観察研究により検討した。がん薬物療法に起因した味覚異常症例に対して、酢酸亜鉛水和物製剤、またはポラプレジンク（亜鉛-L-カルノシン錯体）で亜鉛補充療法を行う症例、もしくは無治療の症例、各群 60 例ずつの合計 180 例が登録された。味覚に対する 4 種のアンケート評価（CTCAE、STTA、CiTAS、QOL-ACD）と採血による亜鉛濃度に関する情報を 12 週間にわたり前向きに収集したところ、症例の多くが低亜鉛血症を呈しており、亜鉛製剤の投与によって血清亜鉛値の上昇を認めた。一方で、味覚の改善は無治療群と酢酸亜鉛水和物製剤投与群では認められず、ポラプレジンク投与群のみで STTA の改善を認めた。このことから、がん薬物療法に起因する味覚異常の改善には血清亜鉛値の上昇のみでは不十分であることが明らかとなり、ポラプレジンクに含まれる亜鉛以外の成分が味覚異常の改善に関与している可能性が示唆された。

審査にあたり、まず副査の園下教授から、本研究における味覚改善の割合の既報との比較に関する質問があり、申請者は、既報ではポラプレジンクの味覚改善割合は約 60%、プラセボの改善割合が 30~40%であり、本試験の STTA による結果と同等であると回答した。次に、4 種の味覚評価のうち STTA のみ有意であったことの解釈を問われ、申請者は、味覚の評価方法には未だ標準がなく、本試験では広く用いられている方法を採用したが、CTCAE はがん薬物療法の有害事象評価として用いられるものの 2 段階評価であり変化を鋭敏にとらえられていない可能性があり、VAS は直線状での評価であり複雑な味覚変化を評価できていない可能性があることを指摘した。一方、STTA、CiTAS は多段階評価で複数の味覚異常を評価することから鋭敏な味覚評価が可能であることを指摘した。次に、癌腫や治療薬の違いにより、味覚障害が異なるかについての質問があり、申請者は明確なデータを持ち合わせていないと回答した。さらに、ポラプレジンクに含まれるカルノシンの作用機序と投与量に関する質問があり、申請者は、カルノシン単体の味覚に関する有効性を検討した報告はないと回答した。続いて、副査の神山准教授より、割り付け方法に関する質問が

あり、申請者は、味覚異常に対して治療介入しない症例も多いため無治療群を設定し、投与薬剤は患者希望や薬剤費などから主治医によって選択されたと回答した。次に、血清銅値を測定した理由と結果について質問があった。申請者は、ウィルソン病の治療薬の酢酸亜鉛水和物製剤の投与では血清銅値が低下するため測定項目に加えたこと、薬剤投与で血清銅値はやや低下したものの無治療群との有意差はなかったことを回答した。次に、味覚異常のメカニズムに関する質問があり、申請者は、詳細な検討は本試験でも既報でもできていない現状であり今後の課題である、と回答した。さらに、STTA スコアに関する統計学的な質問があり、申請者は適切に回答した。続いて、主査の七戸准教授から、既報で用いられている亜鉛製剤はポラプレジンクであることから、本研究において3群間で比較することで初めて味覚異常の改善には、血清亜鉛値の上昇だけでは不十分であることが示されたとの指摘があり、申請者は、指摘に沿って学位論文ではその点を明確にするべく修正を加える、と回答した。次に、酢酸亜鉛水和物製剤投与群に自己判断で中止した症例が多い理由について質問があった。申請者は、中止理由は、症状改善、知人から亜鉛投与が無効であるとの情報を得て中止した症例など様々であったと回答した。再度、副査の園下教授から、一部の抗がん剤では亜鉛のキレート作用が報告されているという記載があるが不明瞭であるとの指摘があり、適切に記載を追加すると回答した。また、ポラプレジンクに含まれるカルノシンが味覚異常の改善に寄与したという考察に対し、酢酸亜鉛水和物製剤に含まれる酢酸が亜鉛の効果を打ち消したという可能性も検討すべきである、との指摘があり、申請者は、今後の検討課題としていきたいと回答した。

この論文は、国際学会でも評価されており、今後のがん薬物療法に起因する味覚異常の治療において重要な情報を提供することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。