



HOKKAIDO UNIVERSITY

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 [全文の要約]
Author(s)	伊藤, 憲
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2677 他
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	https://hdl.handle.net/2115/86037
Type	doctoral thesis
File Information	IT0_Ken_summary.pdf



学 位 論 文 (要約)

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)

2022 年 3 月

北海道大学

伊藤 憲

学 位 論 文 (要約)

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 for cases with
dysgeusia caused by chemotherapy for gastrointestinal cancer)

2022 年 3 月

北海道大学

伊藤 憲

【背景と目的】

がん薬物療法による食欲不振や悪心、嘔吐、味覚異常、口腔粘膜炎などは栄養摂取に影響を与える重要な有害事象である。がん患者において、1日の食事摂取量が減少することは、患者の栄養状態を悪化させ、performance status (PS) の低下を引き起こし、予後を悪化させることが知られている。悪心や嘔吐、口腔粘膜炎については、近年抗がん剤ごとの発生頻度が報告され、制吐剤、口腔ケアなどによる介入療法が確立されてきているが、がん薬物療法による味覚異常については詳細な規定はなく、長く有望な介入療法はない状態である。がん薬物療法起因性味覚異常の正確なメカニズムはまだ明らかにされていないが、味蕾細胞の再生には大量の亜鉛が必要なことが実証されており、抗がん剤は亜鉛のキレート剤として働く可能性が報告されているため、それによって引き起こされる亜鉛欠乏ががん薬物療法起因性味覚異常に関連していると考えられている。また、がん薬物療法に起因するものを除いた亜鉛欠乏性味覚異常や特発性味覚異常に対しては、亜鉛補充療法により味覚異常が改善したとする報告が多く存在し、がん薬物療法起因性味覚異常に対しても慣習的に亜鉛補充療法が行われることが多かった。

しかし、がん薬物療法起因性味覚異常に対する亜鉛補充療法の報告は単施設での少数例の検討や後方視的研究しか存在せず、前向き試験の報告はない。そのため、消化器がん患者のがん薬物療法起因性味覚異常に対する亜鉛療法の効果を明らかにすることを目的とし、本研究を計画した。

【対象と方法】

本研究は、多施設共同前向き観察研究である。2020年2月から2021年6月にかけて、日本国内の17の医療機関でがん薬物療法を受けている消化器がん患者を対象とし、がん薬物療法中にCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0または、Scale of Subjective Total Taste Acuity (STTA)でGrade1以上の味覚異常を認め、味覚異常に対する治療として本邦で承認されている亜鉛含有製剤である酢酸亜鉛水和物製剤やポラプレジンの投与、もしくは無治療経過観察のいずれかを予定している患者を対象とした。すでに亜鉛製剤が投与されている患者や頭頸部に対して放射線照射歴のある患者は除外とした。登録後12週間、アンケートや採血を用いて味覚異常に対する臨床情報を前向きに収集した。

血清亜鉛値やその他の血液検査は、登録時、6週後、12週後にそれぞれ測定した。味覚異常の評価は登録時と12週後に患者アンケートを用いて、CTCAE v5.0、STTA、Visual Analogue Scale (VAS)、Chemotherapy-induced Taste Alteration Scale (CiTAS)の4つのツールで評価した。Quality of

life(QOL)についても QOL-ACD に基づいて評価した。QOL-ACD は味覚異常に関するアンケートに含めて患者に記載を依頼した。

【結果】

無治療群、酢酸亜鉛水和物製剤群、ポラプレジンク群、それぞれ 60 例ずつ、合計 180 例が本研究に登録された。そのうち 5 例が適格規準を満たさなかったため除外された。また、無治療群の 3 例は観察期間中に亜鉛補充療法に変更されていたため除外された。したがって、最終的に本研究で評価対象となった症例は、無治療群が 53 例、酢酸亜鉛水和物製剤群が 60 例、ポラプレジンク群が 59 例、合計 172 例であった。無治療群では女性が多く、酢酸亜鉛水和物製剤群とポラプレジンク群では男性が多かった。ポラプレジンク群の年齢中央値は 67 歳で、無治療群および酢酸亜鉛水和物製剤群の年齢中央値 70 歳よりもやや若年であった。登録時の平均血清亜鉛値は、無治療群で $67.3 \mu\text{g/dl}$ 、酢酸亜鉛水和物製剤群で $67.5 \mu\text{g/dl}$ 、ポラプレジンク群で $66.6 \mu\text{g/dl}$ であった。登録時の平均血清亜鉛値は各グループに統計学的な有意差なく ($p = 0.775$)、正常下限値 ($80 \mu\text{g/dl}$) よりも低かった。酢酸亜鉛水和物製剤群とポラプレジンク群では、6 週時点の評価においてベースラインと比較して血清亜鉛値の有意な上昇が認められ ($P < 0.001$)、12 週目まで維持された。無治療群、酢酸亜鉛水和物製剤群、ポラプレジンク群のベースラインと比較した 12 週時点での血清亜鉛値の平均変化量は、それぞれ $-3.8 \mu\text{g/dL}$ 、 $46.6 \mu\text{g/dL}$ 、 $14.3 \mu\text{g/dL}$ であった。酢酸亜鉛水和物製剤群とポラプレジンク群の血清亜鉛値の増加量は、無治療群と比較して統計学的に有意に高かった ($P < 0.001$)。血清亜鉛値は投与薬剤の亜鉛含有量に依存して上昇していた。

味覚異常は、STTA スコアにおいてポラプレジンク群で無治療群と比較して有意な味覚の改善が認められた ($p = 0.045$)。CTCAE、VAS、CiTAS による評価では無治療群と比較して酢酸亜鉛水和物製剤群、ポラプレジンク群ともに亜鉛補充療法の有意な味覚の改善は認めなかったが、いずれの評価尺度でもポラプレジンク群で味覚がより改善する傾向がみられた。ロジスティック回帰分析を用いて STTA スコアの改善に寄与した因子を検討したところ、ポラプレジンクの投与は味覚異常の改善に関わる独立した因子であった。

QOL-ACD を用いた QOL 評価では、酢酸亜鉛水和物製剤群では無治療群と比較して全般的 QOL スコアで統計学的に有意な改善を認め、ポラプレジンク群では心理的状态のスコアにおいて有意な改善を認めた。しかし、そのほかの下位尺度には亜鉛投与群と無治療群との間で統計学的に有意な改善を認めず、合計スコアでも QOL の改善は示されなかった。

【考察】

がん薬物療法を受けている消化器がん患者で味覚異常を有する患者の多くが低亜鉛血症であり、亜鉛製剤の投与により用量依存的に血清亜鉛値の上昇が認められた。しかし、血清亜鉛値が最も上昇した酢酸亜鉛水和物製剤群では、すべての味覚評価スケールにおいて、無治療群と比較して統計学的に有意な味覚の改善は認められなかった。一方、ポラプレジンク群は、STTA による評価において無治療群と比較して統計学的に有意な味覚の改善を認め、CTCAE、VAS、CiTAS による評価でも無治療群との比較において、味覚がより改善している傾向であった。以上より、本研究では、より多く亜鉛が含まれる酢酸亜鉛水和物製剤よりもポラプレジンク群で良好な結果が得られたことから、がん薬物療法起因性味覚異常の改善にポラプレジンク投与による亜鉛補充以外の要因が関与していることが示唆された。酢酸亜鉛水和物製剤はその成分のほとんどを酢酸亜鉛で構成されているが、ポラプレジンクは亜鉛と L-カルノシンの錯体であり、その成分の 78%が L-カルノシンで構成されている。ポラプレジンクは亜鉛にカルノシンの抗炎症作用、味蕾細胞の治癒促進作用、がん薬物療法による神経毒性からの保護作用などが加わることで、がん薬物療法起因性味覚異常の改善に貢献している可能性が示唆された。

【結論】

本研究では、亜鉛補充療法により血清亜鉛値は上昇したが、血清亜鉛値の変化量と味覚の改善の間には有意な相関関係は認められなかった。より亜鉛が含有されている酢酸亜鉛水和物製剤では味覚の改善を認めず、ポラプレジンクで味覚が改善する傾向にあったことから、がん薬物療法起因性味覚異常の改善には血清亜鉛値を上昇させるだけでは不十分である可能性が示唆された。ポラプレジンクの亜鉛以外の構成要素であるカルノシンは、抗炎症作用や高アポトーシス作用、創傷治癒促進作用などを有しており、がん薬物療法起因性味覚異常の改善に関与していた可能性が考えられる。